

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

31

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Annette COMERMA

Née à Barcelone, le 27 juillet 1907
Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

LA DI-IODOTYROSINE

SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT
DES ÉTATS BASEDOWIENS

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

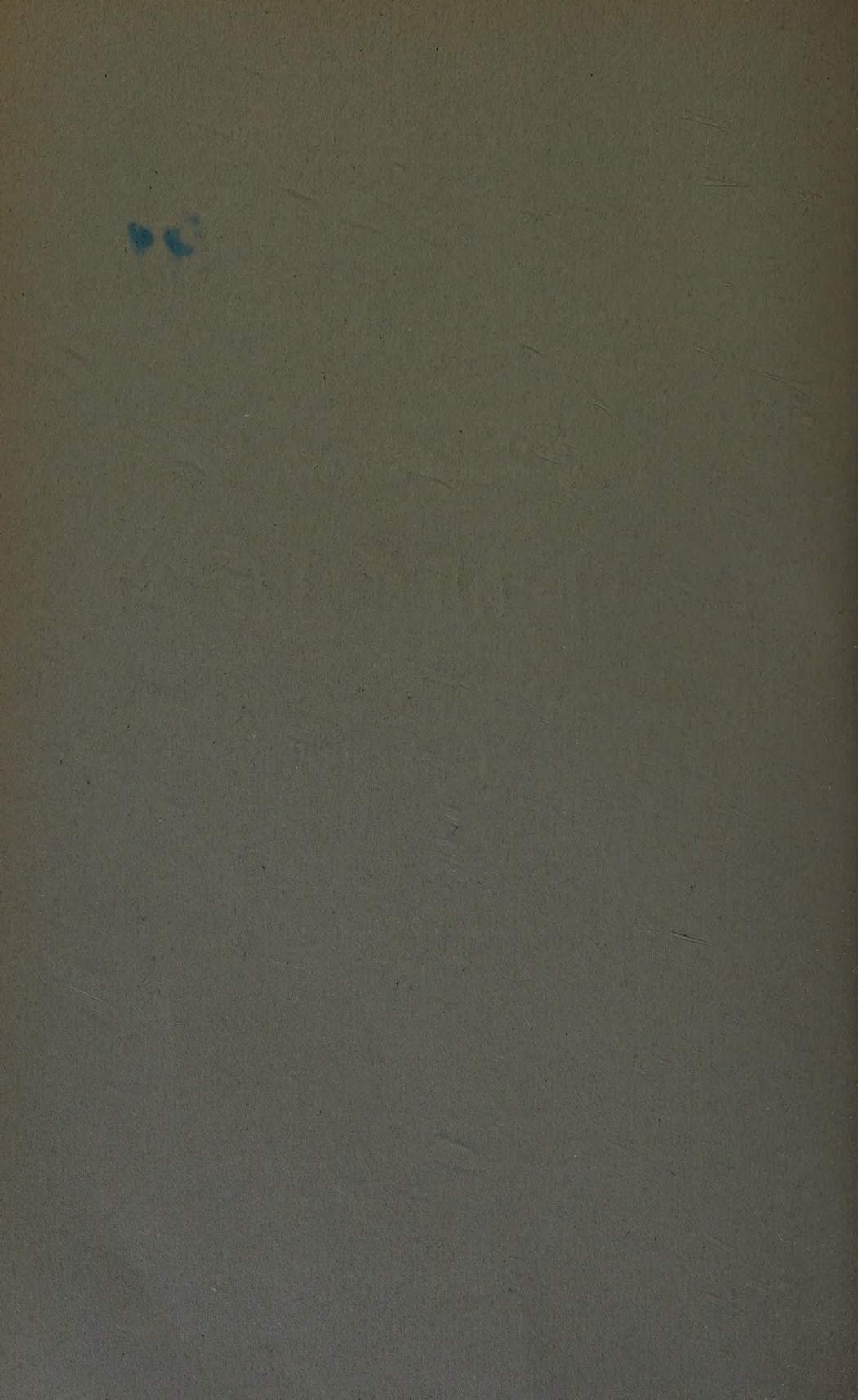
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Annette COMERMA

Née à Barcelone, le 27 juillet 1907
Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

LA DI-IODOTYROSINE

SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT
DES ÉTATS BASEDOWIENS

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HETZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'ÉTUDE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

PROFESSEUR PAUL CARNOT

Professeur de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*En remerciement du grand honneur qu'il
m'a fait en acceptant de présider cette thèse.*

AU DOCTEUR PAUL SAINTON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
guidée dans sa réalisation; je viens expri-
mer ma profonde gratitude pour l'enseigne-
ment précieux et l'accueil bienveillant que
j'ai reçus dans son service.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

PROFESSEUR HARTMANN

PROFESSEUR CARNOT

DOCTEUR FREDET

DOCTEUR COMTE

PROFESSEUR LEREBoullet

PROFESSEUR GUILLAIN

DOCTEUR CHIRIÉ

PROFESSEUR CLAUDE

PROFESSEUR LEGUEU

PROFESSEUR TERRIEN

PROFESSEUR CUNÉO

DOCTEUR SAINTON

DOCTEUR J.-C. BLOCH

DOCTEUR RAVINA

DOCTEUR DIGONNET

DOCTEUR BLONDIN

DOCTEUR LARGEAU

DOCTEUR SIMONNET

AU PROFESSEUR SIMONNET

Agrégé des Ecoles vétérinaires
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine

*Qui a accepté de me guider dans la
partie expérimentale de cette thèse.*

A MONSIEUR KAYSER

Docteur en Pharmacie
Chef de laboratoire de Chimie pathologique
de l'Hôtel-Dieu de Paris

*Qui a bien voulu très obligeamment me
fournir tous les renseignements nécessaires
sur l'élimination de l'iode di-iodotyrosi-
nien.*

AU DOCTEUR GUILLOTEAUX

*Qui s'est chargé d'effectuer les mesures
de métabolisme basal rapportées dans
cette thèse.*

LA DI-IODOTYROSINE

SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DES ÉTATS BASEDOWIENS

Introduction

La di-iodotyrosine depuis de nombreuses années déjà, a intéressé les expérimentateurs. Mais, jusqu'ici ce sont surtout des chimistes qui l'ont étudiée et le côté physiologique et thérapeutique de la question a été laissé dans l'ombre par la plupart des auteurs. BERTHELOT, en 1911, après quelques recherches expérimentales sur la di-iodotyrosine écrivait : « En somme, au cours de ces premières recherches, j'ai pu constater que la di-iodotyrosine est très bien tolérée par l'homme et les animaux ; rien ne s'oppose donc à ce qu'on aborde l'étude de ses propriétés thérapeutiques. » C'est surtout sur ce plan expérimental que nous nous sommes efforcés de poursuivre, dans le service du Dr SAINTON, l'étude de la di-iodotyrosine. Nous nous sommes surtout attachés à rechercher son action dans le traitement de la maladie de Basedow, dans le goitre basedowifié et dans toute hyperthyroïdie. Nous avons étudié son action, soit isolé-

ment, soit associée à d'autres médicaments ; dans certains cas, elle a été le seul traitement des états hyperthyroïdiens avec, parfois, des résultats inespérés ; dans d'autres cas elle a surtout aidé à préparer des malades, qui, sans son action, n'auraient pu supporter l'intervention chirurgicale. Enfin, certains de nos malades ont continué le traitement par la di-iodotyrosine après l'opération.

Certains auteurs, en particulier CANZENELLI et RAPPORT, avaient déjà étudié l'action de la di-iodotyrosine sur le métabolisme basal. Nous nous sommes attachés à mettre en relief l'influence de ce traitement sur les autres signes d'hyperthyroïdie, en particulier le tremblement et l'amaigrissement.

Nous avons trouvé dans le service du Dr SAINTON, grâce au nombre considérable de malades atteintes de maladie de Basedow que l'on y voit, toute facilité pour instituer le traitement par la di-iodotyrosine et en suivre minutieusement la marche, certaines de nos malades ayant été soignées depuis plus d'un an. Parallèlement à l'étude de la di-iodotyrosine sur l'hyperthyroïdie nous avons recherché la façon dont s'élimine, par les urines, l'iode ingéré sous forme de di-iodotyrosine. Les résultats obtenus ont été des plus intéressants.

Nous ne saurions trop remercier le Dr SAINTON qui a bien voulu guider toutes ces recherches et nous permettre, pendant plus d'un an, de poursuivre dans son service l'expérimentation nécessaire à

cet ouvrage. Nous tenons à lui apporter ici le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement précieux dont il nous a fait profiter pendant ces quelques mois et le prions de croire à toute notre respectueuse admiration.

Généralités sur la chimie des dérivés thyroïdiens

En introduisant dans la physiologie la notion de sécrétion interne Claude BERNARD a ouvert la voie à la recherche de nouveaux principes chimiques, de même que les premiers essais opothérapiques de BROWN-SÉQUARD incitaient à introduire dans la thérapeutique des principes actifs, forts difficiles à isoler, et doués d'une grande activité pharmacodynamique.

Ce fut d'abord sur la glande thyroïde et sur ses produits de sécrétion que l'on porta les recherches. De 1895 à 1929 de nombreuses étapes ont été franchies dans l'étude des dérivés thyroïdiens.

BAUMANN, en 1895 trouva, le premier, le caractère dominant de la chimie du corps thyroïde : la présence constante d'iode. En outre, il isola un produit d'hydrolyse, l'iodotyryne, qu'il crut être un composé bien défini.

En 1899, OSWALD sépara une matière protéique iodée, la iodotyroglobuline.

Pendant plus de dix ans, l'étude des composés

thyroïdiens donne peu de résultats, jusqu'en 1915 où KENDALL isole un dérivé bien défini : la thyroxine, dont BARGER et HARINGTON réalisèrent la synthèse en 1927.

HARINGTON, KENDALL et FOSTER, en 1929, mirent en évidence dans le tissu thyroïdien un nouveau composé chimique : la di-iodotyrosine.

Composition chimique de la thyroïde

Avant de passer à l'étude des composés thyroïdiens et en particulier de la di-iodotyrosine revoyons rapidement la composition chimique de la glande thyroïde.

La glande thyroïde contient de 67 à 80 % d'eau.

Elle est peu riche en phosphore total, peu riche en phosphore lipidique, mais assez riche en phosphore nucléinique (JAVILLIER).

D'après GAUTHIER la glande thyroïde serait l'organe le plus riche en arsenic, mais sa teneur est inconstante.

Tous les auteurs n'admettent pas la présence du brome dans le tissu thyroïdien ; pour LABAT la thyroïde fraîche de l'homme aurait une teneur en brome de 70 à 3.000 γ (1).

MAGNUS-LÉVY pense, en outre, que le tissu thyroïdien serait, de toutes les formations molles de l'organisme, la plus riche en calcium.

En magnanèse, la glande thyroïde contiendrait : 28 % pour le bœuf, 50 γ % pour le mouton, 105 γ %

1. Rappelons que le γ ou microgramme est le millième du milligramme.

pour le cheval (G. BERTRAND et MEDIGRECEAM).

La thyroïde desséchée de cheval contient 0,0163% de zinc (G. BERTRAND et VLADESCO).

En ce qui concerne les lipides thyroïdiens, dont la nature chimique n'a pas été déterminée, ISCOVESCO obtient : 1^o une fraction soluble dans l'éther mais acétono-insoluble (E. I. A.).

2^o Une fraction éthéro et acétono-soluble (E. S. A.).

3^o Une fraction insoluble dans l'éther mais alcool-soluble (E. A.) de laquelle on peut séparer un acétono-insoluble (E. A. T. A.) et un acétono-soluble (E. A. S. A.).

Ces fractions ont des activités physiologiques très différentes :

E. I. A.	Très toxique.
E. A.	Exophtalmisante.
E. S. A.	Agglutine les hématies de cheval.
E. A. I. A. . .	Est hémolytique.

Enfin, ISCOVESCO a isolé un lipoïde thyroïdien pétroléo-soluble, mais acétono-insoluble, qui excite la croissance du lapin.

En ce qui concerne les protéines thyroïdiennes, dès 1883, RUBNOV sépare des thyroprotéines. GOULAY, NOTKIN, HUTCHINSON continuent les recherches. En 1899 et 1910, OSWALD obtient deux matières protéiques bien individualisées : la thyroglobuline et le nucléoprotéide thyroïdien.

Quant aux amines thyroïdiennes on n'en trouverait guère que quelques milligrammes dans 2 ou 3 kgr. de glandes thyroïdes fraîchement traitées (SAMMARTINO).

Enfin, le tissu thyroïdien contient de l'inosite, du glycogène, du glutathion réduit (BLANCHETIÈRE).

L'IODE THYROÏDIEN.

De ces composants de la glande thyroïde nous en retiendrons un qui nous intéresse particulièrement étant donné sa présence constante : nous avons nommé l'iode.

D'après leurs premiers travaux, BAUMANN et de Roos conclurent que la thyroïde contient environ 1 mgr. d'iode par gramme de tissu sec. Depuis, d'autres recherches ont été entreprises : quels que soient les animaux sur lesquels portent les expériences toujours on a trouvé l'iode dans le corps thyroïde quoique en quantité très variable ; mais les quantités d'iode trouvées dans le corps thyroïde sont, dans tous les cas, beaucoup plus élevées que celles mises en évidence dans les autres tissus du même animal. Chez l'homme, par exemple ; le corps thyroïde pèse environ une trentaine de grammes et il contiendrait à lui seul le sixième de l'iode de l'organisme.

Cette présence constante d'iode dans le corps thyroïde s'expliquerait peut-être par l'extraordinaire affinité de l'iode pour le tissu thyroïdien. En 1916,

David MARINE écrivait : « c'est une donnée admise que l'iode administré est absorbé rapidement par le corps thyroïde. » Il s'appuyait sur l'expérience suivante : On prélevait chirurgicalement un morceau de thyroïde à un chien vivant, on pesait ce morceau, on y dosait l'iode. On administrait ensuite au chien 5 mgr. par jour de iodure de potassium et ceci pendant 10 jours, on dosait l'iode dans le reste du corps thyroïde 8 jours après la dernière prise d'iodure de potassium. David MARINE constata que jusqu'à 18 % de l'iode administré par la bouche peut être retrouvé dans un corps thyroïde dont le poids correspond environ au $\frac{1}{687}$ du poids du corps. D'après les recherches classiques la teneur en iode total serait au-dessous de la normale dans la thyroïde des sujets atteints de goitre simple, d'hypothyroïdie ; cette teneur serait également très basse dans l'hyperthyroïdie. On pense que dans le premier cas il s'agit d'une carence iodée alors que dans le second cas la glande thyroïde serait incapable de fixer l'iode qui lui est normalement apporté.

SAINTON et SIMONNET se sont livrés à des recherches en vue de fixer les caractéristiques anatomo-pathologiques du goitre après examen histologique : la teneur en extrait sec, en iode total pour 100 gr. d'extrait sec, en iode acido-soluble et acido-insoluble pour 100 gr. d'extrait sec et le rapport de l'iode acido-soluble et acédo-insoluble à l'iode total. Les résultats obtenus les ont conduits à la

conclusion suivante : Il est impossible de faire état de la teneur en iode total ou thyroxinien pour juger de l'état fonctionnel d'une glande pathologique car les valeurs en iode thyroxinien sont extrêmement variables pour des cas cliniques semblant très proches.

La teneur thyroïdienne en iode est soumise à des variations. Elle est influencée par de nombreuses causes individuelles ou extérieures. Par exemple, la proximité de la mer, les saisons, l'été surtout, l'alimentation parfois, influeraient pour certains sur l'augmentation de la teneur en iode du corps thyroïde. En outre, pour la même glande, certaines parties, en particulier la substance colloïde, seraient plus riches en iode. C'est pour cette dernière raison que l'on doit, lorsqu'on veut doser l'iodo thyroïdien, prendre le corps thyroïde dans la totalité et traiter la glande tout entière : celle-ci est dissoute au bain-marie dans de la soude binormale ; on porte la solution à un volume donné et on effectue le dosage sur une partie déterminée. On procède d'abord à la minéralisation : on obtient des composés iodés minéraux que l'on transforme en iodates par le brome en milieu acide. On ajoute de l'iodure de potassium et l'iodo est mis en liberté :



Par conséquent un atome d'iodo thyroïdien donne naissance à six atomes d'iodo. L'iodo libéré est titré volumétriquement par le thiosulfate de soude,

colorimétriquement en solution chloroformique.

Cet iode thyroïdien, dans la thyroïde normale, n'existe ni à l'état libre, ni à l'état minéral. Une petite partie, d'après MEYER se trouverait sous forme lipidique. Mais la presque totalité de l'iode est combinée aux protides : la thyroxine et la diiodotyrosine, acides aminés, iodés, résultent de l'hydrolyse alcaline de ceux-ci et en particulier de la thyroglobuline. On pense que la majeure partie de l'iode thyroïdien serait fixée sur deux acides aminés aromatiques, la thyroxine et la thyronine ; une petite quantité d'iode ferait partie intégrante de la masse cellulaire thyroïdienne.

L'IODOTHYRINE, PRODUIT D'HYDROLYSE ACIDE.

BAUMANN avait cru pouvoir isoler, par hydrolyse un composé bien défini : l'iodothyrine ; sa teneur en iode varie de 9 à 13 % : ce n'est donc qu'un mélange. L'iodothyrine est insoluble dans l'eau neutre ou acide, soluble dans les alcalins. Elle n'offre d'intérêt que par sa richesse en iode organique.

LA THYROGLOBULINE.

OSWALD (1899) sépara une matière protéique iodée : l'iodothyroglobuline. On peut l'obtenir soit par précipitation par le sulfate d'ammoniaque, soit par précipitation en milieu acide. C'est une substance amorphe, au poids moléculaire de 8.000.

Obtenue par dialyse sa solution dans l'eau distillée précipite :

- par HCl dilué ;
- par l'acide acétique dilué ;
- par addition de deux volumes d'alcool ;
- par les réactifs généraux de précipitation des protides ;
- par demi-saturation au moyen de sulfate d'ammonium.

La dessiccation à 80° rend la thyroglobuline insoluble dans l'eau. Son hydrolyse acide prolongée donne un insoluble qui a une teneur en iode de 15 % environ. Son hydrolyse alcaline permet d'obtenir la thyroxine et la di-iodotyrosine. Elle est fermentescible par la pepsine, la trypsine et l'érepsine. L'action fermentaire prolongée aboutit à une minéralisation complète de l'iode.

On a hésité sur la nature de la thyroglobuline : le fait que sa composition centésimale varie fort peu, que les précipités obtenus en traitant par l'alcool, par l'acide acétique, par l'acétone, une même solution de thyroglobuline ont une composition centésimale identique, semble plaider en faveur d'une substance chimique définie. Cependant les thyroglobulines seraient différentes d'une espèce à l'autre ce qui résulterait de certains travaux basés sur l'emploi de sérums précipitants.

On a pu identifier dans les produits d'hydrolyse acide de la thyroglobuline : l'arginine, l'hystidine,

la lysine, l'acide glutanique, la thyrosine, le tryptophane, le glyocolle, l'alaline, la leucine, la phénylalanine, l'acide aspartique. Mais les principaux acides aminés vecteurs d'iode, ceux, par conséquent, qui nous intéressent particulièrement, sont la thyrosine et la di-iodothyrosine.

LA THYROXINE, CONSIDÉRÉE AU POINT DE VUE CHIMIQUE.

La thyroxine a été, en 1919, isolée par KENDALL sous forme d'une substance cristallisée. Il employa une méthode aujourd'hui abandonnée à cause de son faible rendement, méthode de précipitation qui comporte au moins une cinquantaine d'opérations : on obtient une thyroxine purifiée mais en quantité infime puisque 100 kgr. de glandes fraîches ne donnaient que 1 gr. de thyroxine.

En 1927, HARRINGTON trouva une nouvelle méthode d'extraction de la thyroxine. Il obtient un hydrolysât barytique du tissu thyroïdien qui, par acidification, précipite. Le précipité, traité à l'ébullition par la baryte concentrée, laisse un insoluble contenant la thyroxine. On traite cet insoluble par la soude : l'addition d'alcool et d'acide acétique précipite la thyroxine brute que l'on purifie ensuite. Cette méthode donne un rendement 25 fois plus grand que le procédé de KENDALL et est beaucoup plus rapide.

Quelle est la constitution de la thyroxine ?

HARINGTON et BARGER ont démontré qu'au lieu du noyau indolique que KENDALL et OSTERBERG avaient attribué à la thyroxine, ce qui le rapprocherait du tryptophane, celle-ci contient un noyau phénolique qui l'apparente à la tyrosine. On peut considérer la thyroxine comme étant un dérivé tétraïodé de la parahydroxyphényltyrosine.

La thyroxine, que BARGER et HARINGTON ont réussi à obtenir synthétiquement, se présente sous l'aspect d'une poudre micro-cristalline, blanche, inodore et insipide.

Si on chauffe la thyroxine à raison de 10° C. par minute on trouve que le point de fusion est de 250° C.

La thyroxine présente deux maxima d'absorption spectrale l'un à 3.000 unités ANGSTRÖM et l'autre à 4.300 unités ANGSTRÖM.

La thyroxine ne se dissout que dans les alcalis dilués. Contenant un groupe AzH^3 et deux groupements pouvant jouer le rôle d'acide elle forme deux sortes de sels : ceux d'acides sont le moins solubles.

Les réducteurs enlèvent facilement l'iode de la thyroxine.

LA DI-IODOTYROSINE CONSIDÉRÉE AU POINT DE VUE CHIMIQUE.

La di-iodotyrosine a été extraite des produits d'hydrolyse de certains protéides iodés naturels,

particulièrement de corallières marins. Elle offre l'aspect d'un solide d'un blanc neigeux, cristallisé en fines aiguilles.

La di-iodotyrosine se prépare en saturant à 0° C. par un excès d'iode une solution sodique de l-tyrosine.

La tyrosine est dissoute dans quatre molécules environ de soude normale. Cette solution est additionnée d'iode (4 molécules) peu à peu et sous forte agitation. Au cours de cette addition il se forme une gelée homogène transparente qui se forme en masse de micro-cristaux en présence d'un excès d'iode. La masse micro-cristalline est lavée à l'eau, puis dissoute dans de la potasse diluée. L'addition d'acide acétique à cette solution donne une di-iodotyrosine purifiée (OSWALD).

Le point de fusion de la di-iodotyrosine est de 204° C. Elle est soluble dans l'eau à 15° C. à raison de 1 pour 347. Elle perd facilement son iode.

La présence de di-iodotyrosine dans les produits d'hydrolyse alcaline du tissu thyroïdien ou de la thyroglobuline a été démontrée à différentes reprises (INGVALDSEN et CAMERON, HARRINGTON et RANDALL, FOSTER).

RAPPORTS CHIMIQUES ENTRE LA THYROGLOBULINE, LA THYROXINE, LA DI-IODOTYROSINE.

Quelle place occupent dans l'endocrinie thyroïdienne la thyroglobuline, la thyroxine et la di-iodotyrosine ?

Dans le sang circulant on ne trouve ni iode minéral, ni di-iodotyrosine, ni thyroxine, mais de l'iode organique protidique. Cet iode organique est-il engagé dans la molécule de thyroglobuline ?

On injecte à un lapin de la thyroglobuline à plusieurs reprises. En mettant du sérum humain en présence de sérum de lapin ainsi préparé on trouve le seuil de la précipito-réaction. D'après ces expériences, on décèle la présence de thyroglobuline dans la lymphe et le sang veineux efférents de la thyroïde mais non dans la lymphe du canal thoracique et des membres ni dans le sang artériel.

Puisque l'iode thyroïdien est à l'état protidique il est très vraisemblable que thyroxine et diiodotyrosine sont élaborées en partant de la thyroglobuline. Peut-être s'agit-il d'une de ces hydrolyses diastasiques comme on en voit tant d'exemples en biologie.

HARINGTON et BARGER regardent la diiodotyrosine comme un intermédiaire dans la synthèse de la thyroxine : celle-ci serait probablement formée par l'accouplement de deux molécules de diiodotyrosine avec perte d'un chaînon d'un côté. Cette suggestion, non vérifiée, est cependant acceptée comme une hypothèse raisonnable.

ABELIN, lui, pense que l'activité physiologique de l'hormone thyroïdienne est la résultante des effets antagonistes de la diiodotyrosine et de la thyroxine normalement en équilibre. Cet équilibre est détruit dans les états pathologiques de la glande

thyroïde, l'hyperthyroïdisme étant associé à une prépondérance de la thyroxine, le myxœdème à un excès de diiodotyrosine. Il y aurait donc des thyroglobulines riches en thyroxine et d'autres riches en diiodotyrosine.

Recherches expérimentales sur l'action de la di-iodotyrosine et sur son antagonisme avec la thyroxine.

On a procédé à de très nombreuses expériences pour déterminer l'action de la diiodotyrosine et essayer de mettre en valeur ses effets antagonistes avec la thyroxine.

Dès 1911, BERTHELOT fait ingérer à des lapins une quantité de diiodotyrosine équivalant à 0 gr 40 d'iode par kilogramme d'animal. Devant l'inocuité de ce traitement il veut en essayer les effets sur l'homme : une malade ingère jusqu'à 2 gr. de diiodotyrosine en 24 Hr., sans aucun inconvénient. BERTHELOT en conclut uniquement que la diiodotyrosine serait un moyen commode d'introduire dans l'organisme, sans que celui-ci en souffre, des quantités d'iode supérieures à celles qu'utilisait alors la médecine.

En 1911 également, CHEVALIER écrivait : « Nous n'insisterons pas sur la constitution des peptones iodées mais nous ne pouvons laisser passer l'occasion de vous suggérer une interprétation rationnelle des heureux résultats thérapeutiques qu'ils

ont donnés. Etant donné le pourcentage en iode minéral de ces préparations on peut considérer que l'une d'entre elles, par exemple, renfermant 4 cgr. d'iode par centimètre cube, dose habituellement employée, doit fournir des effets thérapeutiques analogues à ceux de 4 ou 5 cgr. d'iodure au plus, c'est-à-dire d'une dose fort minime, et il est à se demander si les effets constatés ne proviennent pas de ce que les iodures doivent être prescrits à petites doses. Il faut également se demander si les préparations d'iode combiné aux acides mono et diaminés provenant du dédoublement de la molécule protéique ne possèdent pas une action pharmacodynamique particulière.

MORSE, en 1914, ABELIN, en 1920, ABDERHALDEN en 1923, rapportent que la diiodotyrosine présente la propriété thyroïdomimétique d'accélérer la métamorphose des batraciens anoures et de l'axolotl, mais elle diffère du tissu thyroïdien et de la thyroxine en son action sur les métabolismes. Elle est inactive sur le métabolisme azoté (STROUSE et VOEGTEM, 1909) et sur le métabolisme gazeux (HOFFMANN, 1927).

L'expérimentation sur l'action de la diiodotyrosine a été reprise activement depuis 1930 particulièrement par ABELIN.

Il donne à des rats, quotidiennement, de la thyroïdine d'abord. Le métabolisme basal passe de + 52 % à + 98 %, le deuxième jour et à + 155 % le troisième jour.

Il donna ensuite à ces mêmes rats de la thyroïde et de la diiodotyrosine. Le métabolisme fut de + 89 % le deuxième jour et de + 67 % le troisième jour.

Des rats intoxiqués par la thyroxine voyaient un affaiblissement des symptômes (hypermétabolisme, hypersudation, hyperexcitabilité) lorsqu'on administrait de la diiodotyrosine.

D'autres rats étaient soumis au froid. Leur métabolisme augmentait. Si, dans les mêmes conditions de température, on administrait à ces rats 75 mgr. de diiodotyrosine, le métabolisme restait sensiblement le même.

Enfin la di-iodotyrosine aurait une influence sur la fonction glycogénique du foie. Chez un rat pesant 150 gr. à qui on administre 0 gr. 30 de thyroïde par jour plus du saccharose et que l'on sacrifie 8 jours après la dernière prise de corps thyroïde, on ne trouve pas de glycogène hépatique.

Un rat de même poids reçoit 50 mgr. par jour de diiodotyrosine pendant 8 jours. 8 jours après la dernière prise de diiodotyrosine le rat est sacrifié : le glycogène hépatique est de 2,15 %.

De toutes ces expériences faites par ABELIN il ressort que la diiodotyrosine, qui se trouve en même temps que la tyrosine dans les produits d'hydrolyses de la thyroglobuline, agit conjointement à la thyroxine.

Enfin les expériences les plus caractéristiques sur l'action de la diiodotyrosine et sur son antagonisme

avec la thyroxine ont été réalisées dans le service du Dr Paul SAINTON (SAINTON et SIMONNET).

Une poule pesant 1.200 gr. reçoit quotidiennement 1 mgr. de tyroxine pendant 22 jours, soit 14 mgr. d'iode. L'animal maigrit rapidement et avait perdu un sixième de son poids au moment de sa mort. Il devient irritable, combatif, son regard est brillant ; il présente du tremblement intermittent ; sa formule sanguine se modifie : il y a diminution des hématies et de la teneur en hémoglobine et augmentation des leucocytes ; à la période terminale apparaît de la parésie des pattes et l'animal meurt avec des convulsions.

Une poule du poids de 1 kgr. 700, reçoit quotidiennement 10 cgr. de diiodotyrosine pendant 23 jours, puis 0 gr. 20 pendant 54 jours, puis 0 gr. 40 pendant 12 jours, 0 gr. 50 pendant 6 jours, 1 gr. pendant 17 jours, soit en totalité : 37 gr. 50 de diiodotyrosine ou 18 gr. environ d'iode. Au cours de ce traitement intensif le poids de l'animal est passé de 1700 gr. à 1900 gr. en 1 mois 1/2 et il était de 1975 gr. à la fin du traitement (112 jours). Il a conservé un état floride, sa crête s'est énormément développée, elle est rouge vif ; son appétit est excellent, son psychisme n'est pas modifié. Il a présenté au niveau des ailes un très léger blanchiment qui ne s'est pas accentué. Les variations de la formule sanguine ont été très différentes de celles que l'on rencontre chez les animaux thyroxinés ; le nombre des hématies

s'est maintenu et a même augmenté pendant la durée des expériences, le nombre des leucocytes ne s'est pas accru, le taux de l'hémoglobine s'est maintenu avec quelques variations insignifiantes.

On peut donc dire qu'en dehors d'une légère action sur les phanères la diiodotyrosine a exercé sur la nutrition et sur le psychisme une action inverse de la thyroxine.

Nous avons ensuite recherché si la diiodotyrosine exercerait une action antagoniste vis-à-vis de l'hyperthyroxinisation expérimentale.

Un premier animal reçoit quotidiennement 1 mgr. de thyroxine et 18 cgr. de diiodotyrosine : on observe la chute du plumage, la perte de poids (un sixième du poids initial), la cachexie est rapide et l'animal succombe après un mois dans des convulsions comme l'animal thyroxiné, ayant reçu 24 mgr. de thyroxine et 2 gr. 40 de diiodotyrosine.

Un second animal, du poids de 1500 gr. ingère quotidiennement 1 mgr. de thyroxine et 20 cgr. de diiodotyrosine. L'animal présente un peu de blanchiment de l'extrémité de quelques plumes et perd un tiers de son poids en 21 jours. Le résultat est donc très voisin de la 1^{re} expérience. L'administration de la thyroxine fut cessée et la diiodotyrosine fut continuée à la dose de 20 cgr ; immédiatement l'animal reprit une partie de son poids : 36 gr. en 18 jours ; mais le blanchiment continua avec une très grande intensité si bien qu'il reproduit l'aspect du plumage des animaux ayant

subi une hyperthyroxination lente. Sa formule sanguine a suivi les mêmes variations.

Des expériences de SAINTON et SIMONNET on peut tirer les conclusions suivantes : l'iode administré sous forme de thyroxine, de diiodotyrosine ou d'iode minéral exercent des actions bien différentes. Tandis qu'à faibles doses (15 mgr.) l'iode thyroxinien entraîne la mort rapide de l'animal, il faut environ 1 gr. d'iode minéral pour obtenir le même résultat. Par contre, avec de la diiodotyrosine, la dose de 17 gr. d'iode non seulement ne s'est pas montrée toxique au bout de près de quatre mois de traitement, mais elle a favorisé le développement de l'animal. Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, la diiodotyrosine ne s'oppose pas à l'action de la thyroxine dont les effets s'exercent dans les mêmes conditions de temps et d'intensité que si elle était donnée seule.

Élimination de l'iode chez les animaux

Après avoir cherché à préciser de quelle façon la diiodotyrosine était absorbée, il était curieux de connaître son mode d'élimination.

OSWALD a poursuivi diverses expériences sur des animaux à qui il avait fait ingérer de la diiodotyrosine. La plus caractéristique est la suivante :

Il donnait à un lapin, 10 gr. de diiodotyrosine au total, pendant une période de plusieurs jours, et il recherchait les composés iodés dans les excréta. Le total de l'iode ingéré était retrouvé dans les urines et les fèces (25 % dans les urines).

Il résulte des différentes expériences d'OSWALD sur l'élimination de l'iode après ingestion de diiodotyrosine que :

10 % de l'iode total dans l'urine était retrouvé sous forme d'iode anorganique.

60 % est retrouvé sous forme d'iode inchangé.

18 % est retrouvé comme 3,5 diiodotyrosine, 4 hydroxyphénillacticacide et

12 % ne pouvait être isolé.

Quant à la façon dont se fait l'élimination de la

di-iodotyrosine chez l'homme, ce sujet fera l'objet d'un chapitre spécial, plusieurs malades ayant été observés à ce point de vue dans le service du D^r SAINTON.

Utilisation de la di-iodotyrosine en thérapeutique.

Résultats rapportés par différents auteurs

Les résultats expérimentaux obtenus par les différents auteurs ont tout naturellement incité à faire entrer la di-iodotyrosine dans le domaine de la thérapeutique. Les résultats obtenus ont été des plus encourageants.

BERTHELOT le premier, tenta, en 1911, quelques essais sur l'homme ; il rapporte l'expérience suivante : « les essais ont eu pour sujet un syphilitique de 19 ans. Je lui ai administré soit par ingestion, soit par injection intra-musculaire, des doses croissantes de di-iodotyrosine. J'ai pu atteindre la dose de 2 gr. en 24 heures soit : 1 gr. 15 d'iode sans qu'il ait manifesté le moindre signe d'iodisme, même après l'injection dans les muscles. En somme, au cours de ses premières recherches, j'ai pu constater que la di-iodotyrosine est très bien tolérée par l'homme ; rien ne s'oppose donc à ce qu'on aborde l'étude de ses propriétés thérapeutiques. Il est possible qu'elle nous donne le moyen d'intro-

duire dans l'organisme, sans que celui-ci en souffre, des quantités d'iode supérieures à celles qu'utilise actuellement la médecine. »

La di-iodotyrosine est surtout appliquée maintenant au traitement des hyperthyroïdies.

Depuis avril 1931, SCHUNMEYER et WISMANN ont traité un grand nombre de basedowiens au moyen de di-iodotyrosine à raison de 10-20 mgr. par jour. Sept cas cliniques sont décrits en détail, des courbes respectives indiquant les modifications dans le poids corporel et le métabolisme basal sont présentées. Leurs résultats, qui se sont trouvés confirmés par ceux de KOMMERELL (1931) peuvent se résumer ainsi :

1^o Diminution rapide (en quelques jours) de l'hypermétabolisme (sans exception). Cependant, après cette chute, le métabolisme basal s'accroît de nouveau si la di-iodotyrosine continue d'être administrée. Une nouvelle administration, après cessation temporaire du traitement, provoque une nouvelle diminution du métabolisme basal.

2^o Amélioration des symptômes objectifs et subjectifs tels que la tachycardie.

3^o Augmentation considérable du poids corporel.

Ces deux ordres de phénomènes restent indépendants de la remontée du métabolisme basal.

4^o Les « Basedows » légers ou de gravité moyenne peuvent rester longtemps améliorés après un seul traitement.

5^o Il n'y a pas d'accoutumance au médicament.

Le traitement par la di-iodotyrosine ne produit pas, d'après SCHUNMEYER et WISMANN, des phénomènes accessoires gênants. Le traitement par la di-iodotyrosine est tout à fait indiqué pour préparer la thyroïdectomie.

L'action pharmacodynamique de cet acide aminé ne repose pas, d'après ces auteurs, sur une action de l'iode.

GUTMAN, SOLAL, et PALMER (juillet 1933) rapportent le cas de 30 malades qui présentaient des signes évidents d'hyperthyroïdie. Dans 5 cas le corps thyroïde présentait des noyaux adénomateux, dans les autres il était uniformément augmenté de volume. On donnait aux malades 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour. Dans tous les cas, sauf 6, on a noté, pendant la première semaine, une augmentation de poids de 900 gr. environ. Le malade qui a pris le plus a augmenté de 2.700 gr. Le gain dans la 2^e semaine était moindre. On note une chute du métabolisme basal, sauf dans 6 cas où il reste inchangé.

Cependant, d'après ces auteurs, les résultats obtenus par la di-iodotyrosine ne seraient pas meilleurs que ceux obtenus par les iodures.

KOMMERELL traita par la di-iodotyrosine 4 cas de maladie de Basedow ; d'après lui les résultats furent excellents et supérieurs à ceux que peuvent donner les iodures.

Nous citerons à titre de curiosité une observation rapportée par PARHON et BAILLIF (1932). « Nous

nous sommes proposés d'étudier nous mêmes le traitement des basedow par la di-iodotyrosine ; chez la 1^{re} malade, à qui nous avons prescrit ce traitement, les effets furent presque surprenants. On assista non seulement à la régression des symptômes basedowiens mais aussi à l'apparition de phénomènes de la série myxœdémateuse. Nous résumerons brièvement l'histoire de cette malade :

M^{me} L..., 32 ans, vient consulter en janvier 1931 pour syndrome basedowien caractérisé par : augmentation de volume du corps thyroïde, tachycardie (120 à 140 pulsations par minute) exophtalmie, amaigrissement. Son métabolisme de base était augmenté de 80 %.

On prescrit d'abord une préparation iodée, ainsi qu'une préparation de thymus séché.

Le 5 février on constate une tendance à l'amélioration. Le 24 mai augmentation de 5 kgr., pouls à 90.

En novembre, nouvelle rechute. Gros amaigrissement, pouls à 100. Métabolisme basal + 60 %.

On donne la di-iodotyrosine (3 comprimés de 10 cgr. par jour) et on continue le thymus.

Le 19 décembre : pouls à 80, la malade a pris 4 kgr. l'exophtalmie a disparu, le psychisme est meilleur.

Le 21 janvier la malade a encore pris 4 kgr. Le pouls est à 80, l'exophtalmie est disparue mais :

Malade très frileuse ; la voix est souvent rauque, somnolence presque continue. Elle se plaint de douleurs lombaires ; en outre elle affecte une grande indifférence pour tout ce qui l'entoure. Elle urine peu et ne ressent pas de soif. Les règles durent plus longtemps que normalement.

On trouve un métabolisme basal de 7 %. On suspend le traitement.

Le 4 février, le pouls est à 80, on trouve quelques extrasystoles. La malade n'a ni soif ni appétit.

Le 8 février, les douleurs lombaires sont disparues, les extrasystoles s'atténuent, la frilosité disparaît. La malade se sent très bien.

En résumé : le traitement par la di-iodotyrosine détermine chez notre malade la régression rapide des symptômes basedowiens et l'apparition de toutes une série de symptômes d'ordre myxoédémateux, phénomènes qui rétrocèdent complètement après suppression du traitement .

Les mêmes auteurs ajoutent : chez un homme atteint de maladie de Basedow le traitement par la di-iodotyrosine continué pendant 2 mois 1/2 fit descendre le pouls de 120 à 84 en même temps que le poids du malade augmentait de 2 kgr. 500. Il semble donc s'agir d'un traitement capable de donner de très bons résultats dans les phénomènes hyperthyroïdiens.

En 1932 également, DEL CASTILLO, de Madrid, expérimenta l'action de la di-iodotyrosine dans 4 cas.

Dans l'observation n° 1, il s'agit d'un goitre exophtalmique. On met la malade à la di-iodotyrosine. Au bout de 8 jours le métabolisme basal est passé de + 75 % à + 30 %, le pouls de 120 à 95, le tremblement disparaît et l'exophtalmie diminue légèrement. Le corps thyroïde semble inchangé.

Dans l'observation n° 2, il s'agit d'un hyper-

thyroïdisme sans goitre. Le malade est soumis à la di-iodotyrosine. Un mois après le métabolisme basal est passé de $+ 33 \%$ à $+ 2 \%$, le pouls de 128 à 90, l'amélioration est surprenante, le malade paraît guéri.

L'observation n° 3 rapporte également un cas d'hyperthyroïdisme sans goitre. On met le malade à la di-iodotyrosine. En 11 jours le métabolisme basal passe de $+ 29,4 \%$ à moins 11% . On ne trouve plus de signe d'hyperthyroïdisme.

Dans l'observation n° 4 il s'agit d'un adénome toxique. On trouve un goitre énorme. Le métabolisme est de $+ 20 \%$, la malade a maigri de 10 kgr. en 4 ans. A l'examen, syndrome complet d'hyperthyroïdisme. On met la malade à la di-iodotyrosine. En quelques semaines le métabolisme basal tombe de $+ 35 \%$ à $+ 5 \%$. Les signes rétrocedent rapidement. Le pouls passe de 90 à 70. L'état général est excellent.

Et DEL CASTILLO conclut ainsi : tous nos cas traités, sans exception, ont été améliorés. Nous croyons que, quelle que soit la forme d'hyperthyroïdisme dont il s'agisse, la di-iodotyrosine l'améliore également et plus le cas est bénin plus les effets pourront être complets. Tout au moins les malades traités par la di-iodotyrosine arriveront à l'opération dans les conditions les meilleures. Car l'amélioration n'est pas permanente. Elle dure tant que la malade est sous l'action du médicament. Enfin et surtout ce médicament a l'avantage de

préparer les malades pour l'opération très rapidement et aussi bien que possible. Nous croyons que la di-iodotyrosine est aujourd'hui le traitement le meilleur des hyperthyroïdies.

Mode d'action de la di-iodotyrosine

Comparaison des résultats obtenus par son emploi avec ceux obtenus par l'emploi des iodures.

Certains auteurs ont prétendu que l'iode ingéré sous forme de lugol, par exemple, ne pouvait agir qu'en se transformant dans l'économie en di-iodotyrosine qui pourrait alors exercer son action propre.

Par contre GUTMANN, SLOAN et PALMER rappellent que quand on prend des doses énormes de di-iodotyrosine, 10 % seulement de l'iode total excrété était retrouvé sous forme d'iode inorganique. Il n'est pas connu, disent-ils, quelle proportion de di-iodotyrosine est détruite quand on donne celle-ci à des doses thérapeutiques. Il est possible lorsqu'on en fait ingérer de petites quantités qu'il n'y ait pas de di-iodotyrosine absorbée comme telle, mais qu'elle soit complètement dédoublée et que ce soit l'iode organique qui agisse. On a cherché à déceler les phases par lesquelles passe la di-iodotyrosine dans le corps thyroïde : on a desséché le corps thyroïde et préparé un extrait ; on filtre cet extrait. Le filtrat est examiné pour rechercher

l'iode inorganique ; plus de la moitié de l'iode filtrat pouvait être considérée comme inorganique, mais une partie importante donnait des précipitations l'assimilant à un acide soluble réagissant comme la di-iodotyrosine.

En dehors de l'action éloignée de la di-iodotyrosine il a été intéressant de rechercher qu'elle était son action immédiate lorsqu'on la donnait à des malades atteintes de maladie de Basedow.

Une première expérience de 3 heures (expérience témoin) ne montrait, entre les deux mesures du métabolisme basal, qu'un écart de plus ou moins 3,5 %. Or pendant le même temps l'absorption de 100 cmc. d'eau à 37° provoque une réaction similaire.

Si à ces mêmes malades on fait ingérer 10 cgr. de di-iodotyrosine, 3 heures après on trouve dans le métabolisme basal des écarts de — 19, — 13, — 10,5. Ces faits rappellent donc bien les résultats donnés par l'iode inorganique. Il existe donc une action immédiate de la di-iodotyrosine qui l'assimile aux iodures (DELDOURT, BERNARD).

Ceci nous amène naturellement à comparer les résultats obtenus par l'emploi de la di-iodotyrosine et ceux obtenus par l'emploi des iodures.

Certains auteurs ont prétendu que l'action du Lugol, par exemple, et l'action de la di-iodotyrosine sur les hyperthyroïdies différaient beaucoup. Nous ne nions point que dans certains cas (observation n° XII) la di-iodotyrosine puisse donner d'excellents

résultats là où le Lugol a échoué ; c'est ce que pense également DEL CASTILLO et qui rapporte à ce sujet une observation publiée en juillet 1933.

Nous pouvons affirmer ceci : c'est que la di-iodo-tyrosine est infiniment plus maniable, d'action plus douce que les iodures, qu'elle est bien supportée pour ainsi dire par tous les malades. Elle permet d'introduire dans l'organisme des quantités d'iode supérieures à celles que l'on donne avec les iodures et ceci sans que l'organisme en ressente la moindre gêne. Une de nos malades a pris en quelques mois, sans inconvénient, jusqu'à 90 grammes de di-iodo-tyrosine (observation n° XII). Les résultats obtenus par l'emploi de la di-iodotyrosine semblent plus constants pour une dose donnée que ceux fournis par les iodures. En outre on trouve peu de malades iodo-résistants lorsqu'on les traite à la di-iodotyrosine et ce, même après un temps de traitement assez long (observation n° XII).

On peut remarquer également que l'effet obtenu est particulièrement rapide ; on a noté chez un malade (observation n° XIX) une augmentation de poids de 4 kgr. en 15 jours.

L'état général est parfois amélioré dans des conditions surprenantes que l'on ne peut obtenir avec les iodures aux doses habituellement prescrites. Enfin et surtout la di-iodotyrosine a une action pour ainsi dire spécifique sur le métabolisme basal qu'elle fait toujours baisser, phénomène que

nous retrouvons d'une façon beaucoup plus aléatoire avec l'emploi des iodures.

A ce propos, certains auteurs ont prétendu qu'après quelques jours d'administration de diiodotyrosine le métabolisme basal, descendu au début du traitement, remonte. Nous n'avons jamais eu l'occasion de constater ce fait, la plupart de nos malades conservant, après plusieurs semaines de traitement, un métabolisme basal qui reste diminué.

Etude de l'élimination de l'iode après ingestion de di-iodotyrosine chez l'homme atteint de la Maladie de Basedow

Nous avons rapporté plus haut les recherches expérimentales faites en vue de déterminer la destinée dans l'organisme de la di-iodotyrosine chez l'animal. Chez l'homme, il était non moins important de chercher à connaître le mode d'élimination de la di-iodotyrosine ingérée et, pour cela, de chercher à mesurer les quantités d'iode excrétées. Nos recherches ont tenté de fixer le taux de l'élimination iodée et la durée totale de cette élimination.

Le dosage de l'iode (1) dans l'urine présente d'assez grosses difficultés en raison de la richesse en matières organiques de ce liquide et des faibles quantités d'iode qu'il s'agit de mettre en évidence. Nous nous sommes adressés à la méthode de B. L. GÉRARD et M. RAUNET (2) dont voici le

1. Les dosages d'iode ont été effectués au Laboratoire de Chimie Pathologique de l'Hôtel-Dieu.

2. *C. R. Soc. Biol.*, t. 109, p. 1329, 1932 « Dosage rapide et exact de l'iode dans l'urine ».

principe : la matière organique est détruite par le MnO_4K en milieu alcalin en même temps que l'iode est transformé en iodate. L'iodate est ensuite titré par le procédé classique : addition d'iodure et d'acide et dosage de l'iode libéré par l'hyposulfite de soude $N/100$.

Toutes les urines examinées ont été l'objet d'une recherche de contrôle mettant en évidence l'absence totale d'iode avant traitement.

Dans un premier groupe d'expériences nous avons fait ingérer aux malades quotidiennement, pendant quinze jours, de la di-iodotyrosine et nous avons dosé l'iode dans les urines des 24 heures qui ont suivi la fin de la cure.

Voici les résultats qui ont été obtenus :

N° d'observation	Diagnostic clinique	Dose de di-iodo-tyrosine ingérée par jour	Volume d'urine éliminé en 24 h.	Quantité d'iode éliminé en 24 h.
I	Goitre avec hyperthyroïdie M. B. : — 15 %	10 cgr.	1 litre	28 mgr.
III	Goitre basedowifié M. B. : plus 30 %	10 cgr.	1 l. 850	47 mgr.
VII	Goitre basedowifié M. B. : plus 100 %	10 cgr.	1 l. 400	4 mgr.
VIII	Goitre avec hyperthyroïdie M. B. : plus 16 %	10 cgr.	1 l. 900	18 mgr.
XI	Goitre très basedowifié	10 cgr.	2 litres	44 mgr.
XII	Goitre basedowifié M. B. : plus 54 %	10 cgr.	1 l. 500	37 mgr.
XII	—	10 cgr.	1 l. 500	37 mgr. 5

N ^o d'obser- vation	Diagnostic clinique	Dose de di-iodo- tyrosine ingérée par jour	Volume d'urine éliminé en 24 h.	Quantité d'iode éliminé en 24 h.
XIII.	Goitre basedowifié M. B. : plus 19 %	10 cgr.	0 l. 800	40 mgr.
XIII.	—	10 cgr.	1 litre	47 mgr.
XIV.	Goitre basedowifié M. B. : plus 20 %	10 cgr.	1 l. 600	51 mgr.
XVI.	Goitre très basedowifié	10 cgr.	0 l. 850	46 mgr.
XVIII.	Goitre basedowifié M. B. : plus 53 %	10 cgr.	1 l. 200	13 mgr.
XX.	Goitre basedowifié M. B. : plus 40 %	10 cgr.	1 l. 700	37 mgr.
XXI.	Goitre basedowifié M. B. : plus 21 %	10 cgr.	1 l. 350	48 mgr.
XXII.	Goitre avec hyperthyroïdie M. B. : plus 31 %	10 cgr.	1 l. 250	36 mgr.
XXII.	—	10 cgr.	1 litre	34 mgr.
XII.	Goitre basedowifié M. : + B. plus 54 %	20 cgr.	1 l. 500	112 mgr.
XII.	—	20 cgr.	1 l. 400	80 mgr.
XX.	Goitre basedowifié M. : B. plus 40 %	20 cgr.	1 l. 400	64 mgr.

D'après ce tableau, on voit que l'élimination de l'iode est très variable, la moyenne des 17 résultats portant sur une ingestion quotidienne de 10 cgr. de di-iodotyrosine donne le chiffre de 33 mgr., celle des trois résultats portant sur l'ingestion quotidienne de 20 cgr. de di-iodotyrosine donne 85 mgr. Ces moyennes montrent que la dose d'iode éliminée oscille généralement entre la moitié et les 2/3 de l'iode ingéré quotidiennement.

Dans un deuxième groupe d'expériences qui a

porté sur des malades hospitalisés, basedowiens ou normaux, nous avons suivi régulièrement l'élimination iodée.

ELIMINATION DE L'IODE APRÈS INGESTION
DE DI-IODOTYROSINE, CHEZ UNE BASEDOWIENNE.

La malade est entrée à l'hôpital pour un amaigrissement de 13 kgr. en 7 mois, du tremblement très accentué et, une augmentation de volume du corps thyroïde. Le métabolisme basal est augmenté de 75 %. Le pouls est à 110.

A 8 heures du matin on fait absorber à la malade 30 cgr. de di-iodotyrosine. Voici quel a été le mode d'élimination de l'iode qu'ils contenaient (180 mgr. environ).

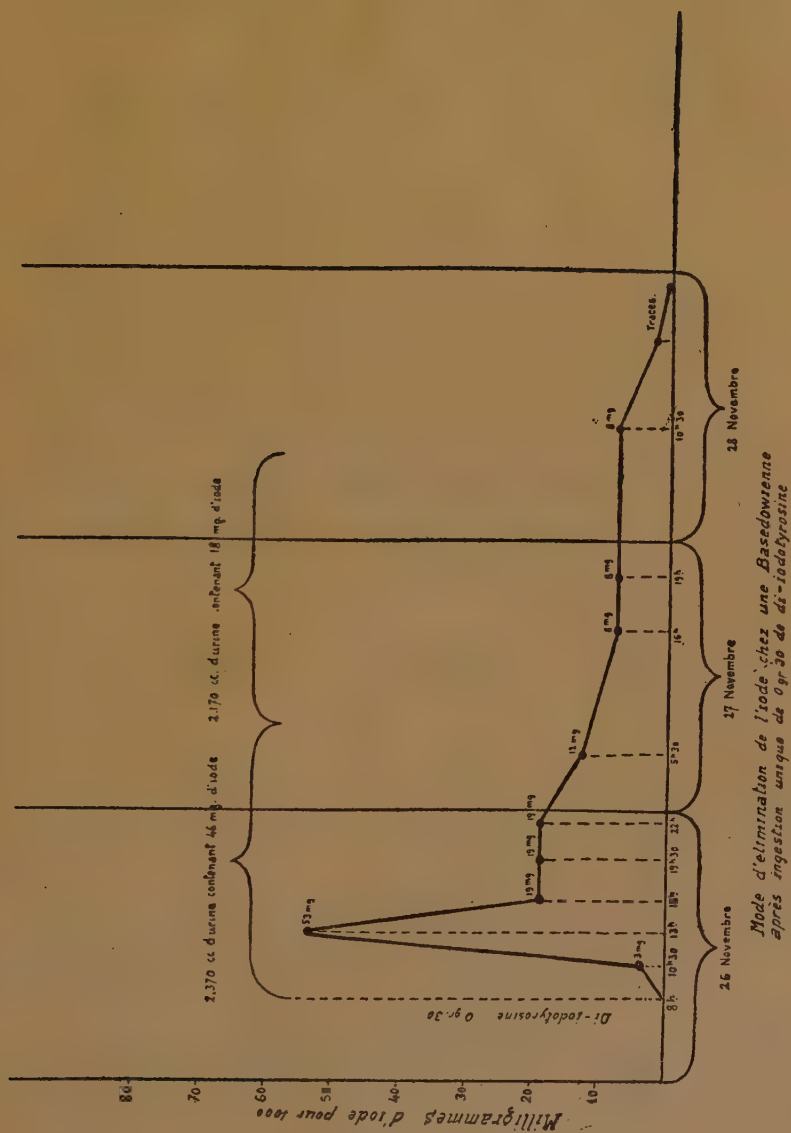
Heures	Quantité d'urine émise	Quantité d'iode par litre	Iode éliminé dans le volume d'urine émis
10 h. $\frac{1}{2}$	440 cmc.	3 mgr.	1 mgr.
13 h.	300 cmc.	53 mgr.	16 mgr.
16 h.	300 cmc.	19 mgr.	24 mgr.
19 h. $\frac{1}{2}$	320 cmc.		
22 h.	600 cmc.		
5 h. $\frac{1}{2}$	410 cmc.	12 mgr.	5 mgr.

Ainsi dans les 24 premières heures la malade a excrété 2.370 cmc. d'urine contenant 46 mgr. d'iode.

Dans les 24 heures suivantes la malade a éliminé 2.170 cmc. d'urine contenant au total 18 mgr. d'iode.

Enfin dans les 24 heures suivantes on ne trouve plus que des traces indosables d'iode.

Au total la malade a donc éliminé en 48 heures



64 mgr. d'iode sur 180 mgr. ingérés, soit environ le tiers (nous faisons remarquer que la malade n'a ingéré qu'une dose unique de 30 cgr.).

On voit que c'est environ 2 heures après la prise de di-iodotyrosine que l'iode commence à apparaître dans les urines mais en très faible quantité.

Cette élimination croît rapidement avec le temps. Elle passe par un maximum vers la 4^e heure, pour décroître lentement ensuite puisque dès la 18^e heure les quantités éliminées deviennent très faibles.

Nous avons ensuite fait ingérer à cette basedowienne 0 gr. 30 de di-iodotyrosine quotidiennement pendant 7 jours et nous avons suivi l'élimination de l'iode en effectuant quelques dosages au cours ou à la fin du traitement :

Jour	Dose de di-iodo-tyrosine ingérée	Volume d'urine des 24 h.	Quantité d'iode éliminé
2 déc.	30 cgr.		
3 —	30 —		
4 —	30 —		
5 —	30 —	1.890 cmc.	73 mgr. 1
6 —	30 —		
7 —	30 —	2.390 cmc.	71 mgr.
8 —	30 —		
9 —	Néant	11 h. 30 260 cmc. 15 h. 10 350 cmc. 19 h. 15 165 cmc.	4 mgr. 4 5 mgr. 5
	à	23 h. 10 430 cmc. 4 h. 30 460 cmc. 7 h. 25 60 cmc.	5 mgr.
10 —	Néant		Traces
11-12-13	Néant		

14 mgr. 9

Ces résultats montrent chez cette malade une certaine constance dans l'élimination iodée pendant

le traitement, la quantité éliminée quotidiennement oscillant entre le tiers et la moitié de l'iode ingéré.

Dès que le traitement est terminé l'élimination de l'iode se ralentit très rapidement (15 mgr. vingt-quatre heures après traitement) pour devenir presque nulle le 2^e jour.

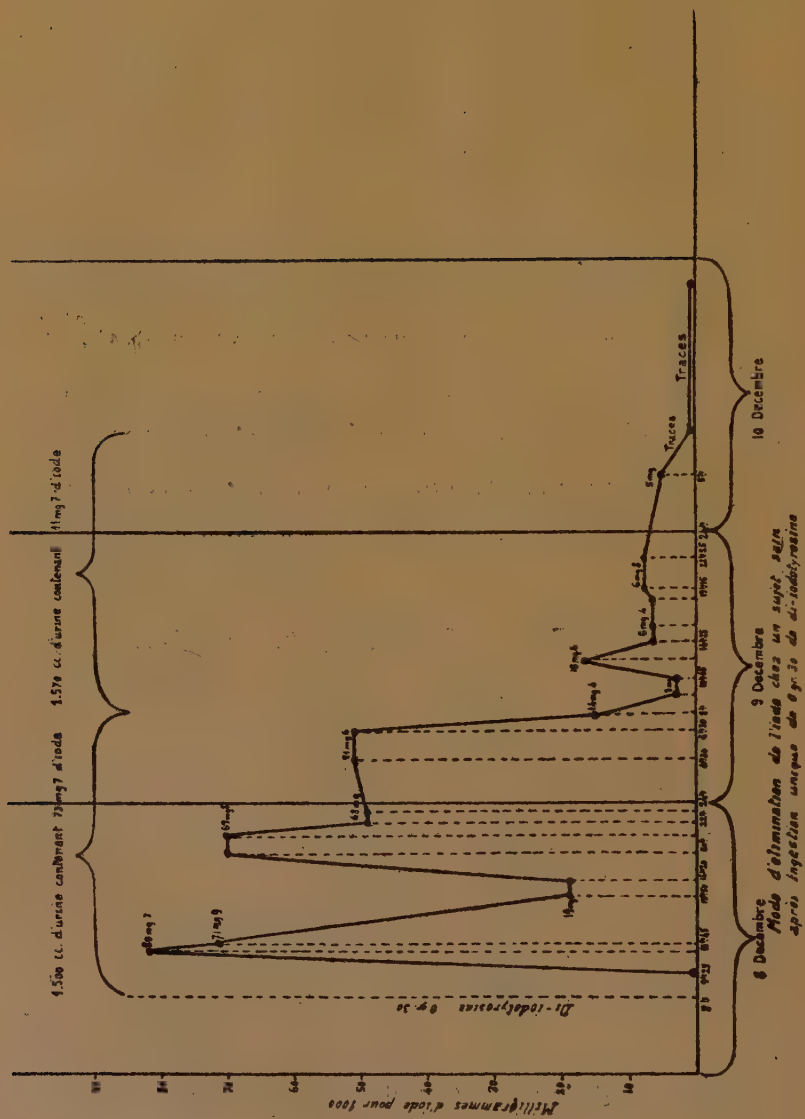
ELIMINATION DE L'IODE APRÈS INGESTION DE DI-IODOTYROSINE CHEZ UN SUJET NORMAL.

Nous avons voulu voir si l'élimination de l'iode différerait notablement chez le basedowien et chez l'individu normal et pour cela nous avons répété le même protocole expérimental chez un sujet convalescent de grippe. Voici les résultats obtenus : à 8 heures, absorption de 30 cgr. de di-iodotyrosine.

Heures	Quantité d'urine émise	Quantité d'iode par litre	Iode éliminé dans le volume d'urine émis
9 h. 25	190 cmc.	0 mgr.	0
11 h. 15	170 —	80 mgr. 3	13 mgr. 6
12 h. 45	70 —	71 mgr. 9	5 mgr.
15 h. 50	135 —	19 mgr.	4 mgr. 2
16 h. 20	85 —		
20 h. 10	145 —	69 mgr. 8	28 mgr. 6
21 h. 10	270 —		
22 h.	135 —	48 mgr. 7	11 mgr. 9
23 h.	110 —		
4 h. 30	140 —	51 mgr. 6	10 mgr. 1
6 h. 30	50 —		

Soit pour les 24 premières heures 1.500 cmc. contenant 73 mgr. 7 d'iode.

Dans les 24 heures suivantes, sans nouvelle ingestion de di-iodotyrosine, nous trouvons :



Heures	Quantité d'urine émise	Quantité d'iode par litre	Iode éliminé en 24 h.
8 h. 10	140 cmc.	14 mgr. 4	2 mgr.
9 h. 25	50 —	3 mgr. 4	0 mgr. 8
10 h. 45	170 —		
12 h. 20	155 —	15 mgr. 6	2 mgr. 4
14 h. 25	180 —	6 mgr. 4	3 mgr. 1
16 h. 25	90 —		
18 h.	220 —	6 mgr. 8	2 mgr. 2
19 h. 15	210 —		
22 h. 25	110 —	5 mgr.	1 mgr. 2
5 h.	240 —		

Soit pour le deuxième jour 1.570 cmc. d'urine émise contenant 11 mgr. 7 d'iode.

Le troisième jour, dans les urines totales, on ne trouve que des traces d'iode.

Ce sujet a donc éliminé au total 85 mgr. 4 d'iode pour une durée d'élimination de 48 heures, soit 20 mgr. de plus que la malade précédemment observée.

Chez ce sujet l'élimination est nulle dans les deux premières heures, mais elle atteint très vite son maximum puisque à la troisième heure la concentration en iode des urines émises est déjà de 80 mgr. par litre. Après une brève diminution, l'élimination remonte pour atteindre une moyenne de 6 mgr. par heure ou elle se maintient jusque vers la quatorzième heure. Elle redescend ensuite à nouveau et s'affaiblit graduellement pour cesser au bout de 2 jours.

Nous avons ensuite fait ingérer à ce sujet sain 30 cgr. de di-iodotyrosine pendant 8 jours comme

cela avait été fait précédemment pour la malade atteinte de maladie de Basedow :

Jours	Doses de di-iodo- tyrosine ingérée	Volume d'urine des 24 h.	Quantité d'iode éliminé
12 décembre	30 cgr.	1.230 cmc.	54 mgr.
13 —	30 cgr.	1.100 cmc.	68 mgr.
14 —	30 cgr.	980 cmc.	66 mgr.
15 —	30 cgr.	1.250 cmc.	96 mgr.
16 —	30 cgr.	1.550 cmc.	139 mgr.
17 —	30 cgr.	1.550 cmc.	136 mgr.
18 —	30 cgr.	1.700 cmc.	135 mgr.
19 —		1.150 cmc.	83 mgr.

Nos expériences qui ont porté sur l'élimination d'iode après une ingestion unique et après des ingestions répétées plusieurs jours de suite nous conduisent aux constatations suivantes :

Après ingestion de di-iodotyrosine une partie de l'iode ingéré est éliminée par les urines. L'élimination commence au bout de 2 heures environ et est maxima vers la troisième ou la quatrième heure qui suit l'ingestion, elle décroît ensuite régulièrement et cesse au bout de 36 heures. Malgré des variations individuelles sensibles il semble que l'élimination de l'iode soit plus forte chez le sujet sain que chez le basedowien ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

	IODE ÉLIMINÉ.	
	Basedowien	Sujet sain
Ingestion unique.....	35 %	47 %
Ingestions répétées.....	40 %	61 %

Observations

Pendant plus d'un an nous avons suivi dans le service du Dr SAINTON un certain nombre de malades soumises au traitement de la di-iodotyrosine.

Quelques-unes de nos malades prenaient uniquement de la di-iodotyrosine à l'exclusion de tout autre médicament. Par contre, certaines avaient déjà été traitées soit par le Lugol, soit par l'hémathyroïdine soit enfin par des calmants. Parmi ces dernières les unes ont été mises à la di-iodotyrosine en leur supprimant toute autre médication, d'autres ont suivi des traitements mixtes. Certaines malades ont été traitées par la radiothérapie avant d'être mises à la di-iodotyrosine. Enfin si chez quelques-unes la di-iodotyrosine a servi de traitement préparatoire, chez d'autres elle a permis une plus rapide amélioration après l'intervention chirurgicale.

C'est en les faisant entrer successivement dans ces différents cadres que nous présenterons les observations qui vont suivre.

OBSERVATION N^o I.

La malade, âgée de 22 ans, vient consulter le 13 janvier 1933 pour des crises très caractéristiques survenant plusieurs fois par mois. Ces crises surprennent en général la malade au lit, la nuit. Elles sont annoncées par une sensation de picotement souvent intense aux pieds et aux mains ; cette sensation peut durer de quelques minutes à plus de deux heures. Puis, brusquement, apparaît une impression très nette d'étouffement accompagnée d'une paralysie complète : la malade ne peut plus faire un mouvement, ni prononcer la moindre parole tout en conservant une parfaite lucidité. En même temps, douleurs vives à la nuque. Cet état persiste quelques minutes, puis tout redevient normal après une crise de dépression avec frissons et tremblements. Ces crises surviennent sans raison apparente et n'ont aucun rapport avec la menstruation. La première crise eut lieu en août dernier après un bain de soleil d'une demi-heure. La malade se plaint en outre d'une fatigabilité excessive empêchant tout effort.

A l'interrogatoire on apprend qu'après une crise de salpingite la malade a été opérée ; ablation des trompes avec conservation des ovaires et de l'utérus. Les règles sont douloureuses, abondantes, précédées de bouffées de chaleur.

A l'examen de cette malade on est frappé par son aspect longiligne, avant-bras et bras très minces. Les doigts sont très longs avec flexibilité anormale de la dernière phalange dans l'extension. Acrocyanose des mains et des jambes ; les glandes mammaires sont normalement développées.

On trouve un corps thyroïde dur dans son ensemble, paraissant hypertrophié, sans noyaux adénomateux.

On ne trouve pas de tremblement des extrémités ; le pouls est à 80.

La malade pèse 45 kgr. 500. On recherche l'augmentation du métabolisme basal qui est de + 15 % :

On met la malade au traitement suivant : 10 cgr. par jour de di-iodotyrosine.

Le 14 février, on revoit la malade : son poids est de 45 kgr. 800, soit une augmentation de 300 gr. ; le pouls est à 80. Les crises ne sont survenues que deux fois dans le mois écoulé.

On continue le même traitement.

La malade est revue le 8 mars. Le poids est de 46 kgr. ; on constate donc une augmentation de 200 gr. Le corps thyroïde est beaucoup moins dur et semble diminuer de volume. On refait une recherche de métabolisme basal qui est de : + 10 %.

Résumé :

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 5 gr. 50 en 55 jours.

Corps thyroïde : moins dur, diminué de volume.

Métabolisme basal : passe de + 15 % à + 10 %.

Poids : passe de 45 kgr. 500 à 46 kgr.

Conclusion : état général meilleur.

OBSERVATION N° II.

La malade, âgée de 32 ans, infirmière, née dans la Nièvre, vient consulter le 27 janvier 1933 pour une augmentation de volume de son cou apparue il y a 15 ans. Elle n'a jamais consulté depuis cette époque ; elle dit qu'au mo-

ment de ses règles et lorsqu'elle est fatiguée cette augmentation s'accroît. Elle présente de la dyspnée d'effort. Jusqu'ici elle n'a suivi aucun traitement.

A l'examen de la malade on trouve un corps thyroïde légèrement hypertrophié, dur des deux côtés, avec, du côté gauche, un petit noyau adénomateux et, du côté droit, un noyau considérable.

A l'examen des yeux on trouve seulement un léger tremblement des paupières fermées.

On constate du tremblement des membres supérieurs.

Le pouls est à 85. A l'auscultation, bruits du cœur un peu assourdis, légère arythmie.

Depuis trois ans la malade a maigri d'environ 5 kgr., l'appétit est très irrégulier, la digestion difficile. Le caractère est instable, l'irritabilité excessive. Actuellement son poids est de 52 kgr. 100, le métabolisme basal est augmenté de 32 %.

La malade est mise à la di-iodotyrosine à raison de dix cgr. par jour.

On revoit la malade le 25 février 1933 : le poids est alors de 55 kgr. 900 ; on constate donc une augmentation de 3 kgr. 800. La malade se sent mieux, moins fatiguée, la dyspnée d'effort a beaucoup diminué.

Le 10 mars 1933 elle pèse 56 kgr., l'amélioration continue. Le pouls est à 80.

On continue l'administration de la di-iodotyrosine.

La malade est revue le 25 mars. Le poids est de 56 kgr. 300, la palpation du corps thyroïde montre une diminution de consistance notable de la glande : elle est plus molle et de volume plus réduit. Le métabolisme basal passe de + 32 % à + 31 %.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre avec hyperthyroïdie.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 6 gr. en 58 jours.

Corps thyroïde : on a noté une diminution de volume et de consistance.

Tremblement : peu modifié.

Pouls : passe de 85 à 80.

Métabolisme basal : + 32 % à + 21 %.

Poids : passe de 52 kgr. 100 à 56 kgr. 300.

Conclusion : grosse amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° III.

La malade, âgée de 40 ans, originaire de Saint-Amand, dans le Cher, vient consulter, le 23 mai 1933 pour céphalées et augmentation de volume du cou ; elle se plaint en même temps d'une frilosité extrême. Elle dit avoir subi une hystérectomie subtotale : jusqu'à ce moment elle avait eu des règles régulières et très abondantes. Actuellement, outre la céphalée, elle accuse des vertiges fréquents, des bouffées de chaleur, et son entourage remarque une modification du caractère : nervosité excessive, grande irritabilité.

A l'examen de cette malade on remarque un amaigrissement évident. La malade pesait autrefois 57 kgr., elle pèse maintenant 49 kgr.

Le cou est élargi à sa base : à la palpation on sent un corps thyroïde augmenté de volume, particulièrement au niveau du lobe droit.

La consistance n'est guère modifiée. La malade n'a aucune gêne respiratoire mais sa voix est voilée.

Depuis deux ou trois ans l'exophtalmie est apparue, bilatérale ; on trouve un léger tremblement des paupières fermées, une pigmentation anormale des paupières.

Le tremblement des extrémités est assez marqué surtout au niveau des mains.

Le pouls est à 82. L'auscultation du cœur ne montre rien d'anormal.

La malade est mise à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour. (à ce moment le métabolisme basal se trouve augmenté de + 30 %).

Le 30 mai, on revoit la malade. Même poids, aucune amélioration.

On double la dose de di-iodotyrosine.

Le 20 juin, le poids est de 49 kgr. 500, la malade a donc repris 500 gr. Le tremblement est très amélioré, le pouls est à 80, la nervosité est très diminuée, mais les bouffées de chaleur persistent.

On diminue la dose de di-iodotyrosine ; 10 cgr. par jour.

On revoit la malade le 7 juillet ; le poids est de 49 kgr. 900, donc augmentation de 400 gr. Les bouffées de chaleur ont complètement disparu. On refait un métabolisme basal qui donne un résultat de + 15 %. La di-iodotyrosine est continuée à raison de 2 comprimés de 10 cgr. par semaine.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 6 gr. en 45 jours.

Corps thyroïde : aucune modification.

Exophtalmie : ne change pas.

Tremblement : diminué.

Métabolisme basal : passe de + 30 % à + 15 + %.

Poids : est passé de 49 kgr. à 49 kg. 900.

Conclusion : amélioration sensible de l'état général.

OBSERVATION N° IV.

La malade, âgée de 36 ans, vient consulter à l'Hôtel-Dieu, envoyée par son médecin traitant pour un amaigrissement de 13 kgr. en 1 an. Depuis deux mois, après un choc émotif, est devenue très nerveuse, à souvent des palpitations, des céphalées fréquentes surtout occipitales, une tendance à la mélancolie.

A l'examen on trouve une augmentation du corps thyroïde, surtout dans la région isthmique, qui est de consistance élastique. On remarque une vaso-dilatation marquée du cou.

Il n'y a pas d'exophtalmie ; le regard est cependant un peu brillant.

On trouve du tremblement des extrémités, particulièrement au niveau des mains.

Le pouls est à 112. A l'auscultation du cœur on entend un claquement du premier bruit, un souffle à la base. Les bruits du cœur sont rapides.

La malade pèse en ce moment (26 septembre 1933) 69 kgr. 500.

On prescrit la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

On revoit la malade le 9 octobre 1933. L'état est stationnaire : la malade n'a pas maigri ; on continue le même traitement.

Le 29 octobre 1933, le pouls est à 100, la malade ne maigrit plus. L'état général est amélioré,

Le 10 novembre, la malade a pris 100 gr. La nervosité est considérablement diminuée, les céphalées sont presque entièrement disparues.

Résumé :

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 4 gr. 60 en 46 jours

Symptômes de Basedow : inchangés.

Conclusions : amaigrissement enrayé, amélioration de l'état général et du psychisme de la malade.

OBSERVATION N° V.

Il s'agit d'une malade âgée de 23 ans, vue à l'Hôtel-Dieu en mai 1933 ; son goitre est apparu à la puberté : il était alors très gros, puis a diminué de volume.

Il y a dix ans elle a été traitée par l'iode.

Actuellement on constate : une augmentation en masse du corps thyroïde sans qu'il soit possible d'y déceler un noyau adénomateux. La consistance est à peine modifiée.

On trouve une exophtalmie légère.

Le pouls est à 100. On a un léger tremblement des extrémités.

La malade a maigri de 11 kgr. en deux ans ; le métabolisme basal est de + 19 %. Poids de la malade : 54 kgr.

On prescrit la di-iodotyrosine : 10 cgr. par jour.

Revue le 27 juin, l'augmentation de poids est de 1 kgr. 500. Le pouls est à 80. L'état général de la malade s'est beaucoup amélioré. Elle peut continuer ses études qu'elle était obligée d'interrompre.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre de la puberté.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 4 gr. en 40 jours.

Exophtalmie : non modifiée.

Tremblement : non modifié.

Pouls : tombe de 100 à 80.

Poids : 54 kgr. à 55 kgr. 500.

Conclusion : amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° VI.

La malade, originaire de Bayonne, est âgée de 26 ans. Elle vient consulter, le 14 février 1933, pour une augmentation de volume du cou apparue il y a un mois environ. En outre, depuis son arrivée à Paris (il y a deux ans), se plaint de fatigue générale, d'irritabilité considérable, de palpitations et d'une intense dyspnée d'effort ; jusqu'ici la malade n'a eu aucun traitement. Elle a maigri de 9 kgr. en un an. Poids : 44 kgr. 500.

Actuellement on constate : un corps thyroïde augmenté de volume avec un noyau adénomateux nettement perceptible au niveau du lobe droit.

A l'examen des yeux, on note une asymétrie oculaire, de l'exophtalmie. Le frontal est presque absolument inerte. On a un tremblement des paupières fermées.

La malade raconte également que depuis un an ses cheveux tombent en abondance.

Le métabolisme basal, recherché le 22 février est de + 100 %. Pouls à 110. Eréthysme cardiaque. Tachycardie.

On prescrit 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

On révoit cette malade le 16 juin. Le poids est de 47 kgr. augmentation de 2 kgr. 500, cependant le pouls et le volume du corps thyroïde restent stationnaires. Le même traitement est continué.

Le 7 juillet, la malade pèse 48 kgr., elle a donc encore pris 1 kgr. ; par contre le métabolisme basal est passé de + 100 à + 68. Le pouls reste le même. La malade se sent très améliorée. On continue le même traitement.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goître basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 14 gr. en 140 jours.

Corps thyroïde : inchangé.

Pouls : inchangé.

Tremblement : inchangé.

Métabolisme basal : tombe de + 100 % à + 68 %.

Poids : passe de 44 kgr. 500 à 48 kgr.

Conclusion : état général très amélioré.

OBSERVATION N° VII.

La malade est âgée de 24 ans, née à Poitiers, de mère habitant Poitiers et porteuse également d'un goître.

Le 28 février 1933 elle vient consulter à l'Hôtel-Dieu pour un amaigrissement de 10 kgr. en un an. Elle se sent très asthénique ; depuis trois ans environ elle a remarqué que son cou augmentait de volume. Elle prit pendant quelques semaines de la teinture d'iode sans résultat. La malade n'a pas eu de modification des règles.

L'augmentation de volume du corps thyroïde est très importante. Le goître, d'abord peu marqué s'est exagéré brusquement au décours de la première grossesse de la malade, il y a deux ans. On trouve une hypertrophie diffuse du corps thyroïde portant sur les deux lobes, plus marquée cependant sur le lobe droit. Tumeur lisse, élastique ; à une palpation attentive il est impossible de loca-

liser un noyau adénomateux : le lobe droit est pourtant de consistance plus ferme.

On ne trouve qu'un léger tremblement des paupières fermées et pas d'exophtalmie.

Le pouls est à 110 : on est frappé par l'instabilité du rythme d'un moment à l'autre.

On trouve du tremblement des extrémités. Aux jambes, on note une cyanose assez importante.

La malade pèse 48 kgr. 300. Le métabolisme basal est augmenté de + 16 %.

On prescrit 10 cgr. de diiodotyrosine par jour.

Le 28 mars : le poids est passé de 48 kgr. 300 à 49 kgr. 550. Le pouls de 110 est maintenant à 90. La malade accuse une grande amélioration ; elle est surtout beaucoup plus gaie et beaucoup plus optimiste. On arrête la diiodotyrosine pendant 8 jours ; la malade a cependant continué d'engraisser : elle pèse maintenant 50 kgr., le pouls est à 90. Le corps thyroïde est sensiblement diminué de volume ; le lobe droit en particulier est moins dur et plus petit.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goître avec hyperthyroïdie.

Quantité de diiodotyrosine ingérée : 2 gr. 80 en 35 jours.

Corps thyroïde : moins dur, moins gros, surtout au niveau du lobe droit.

Tremblement : non modifié.

Pouls : de 110 passe à 90.

Poids : 48 kgr. 300 monte à 50 kgr.

Conclusion : l'état général est très considérablement amélioré.

OBSERVATION N° VIII.

La malade âgée de 37 ans vient consulter le 26 août parce qu'elle a remarqué un tremblement des mains apparu depuis quelques mois.

Ce qui frappe à l'examen de cette malade, c'est un regard tragique, une exophtalmie très importante. On trouve un tremblement très marqué des paupières fermées.

Quant au corps thyroïde il est un peu dur, scléreux, peu augmenté de volume, sensible par poussées.

La malade a maigri de 7 kgr. en trois ans ; elle pèse actuellement 42 kgr. 100.

Le pouls est à 116. Le métabolisme basal est augmenté de + 42 %.

On prescrit 10 egr. de diiodotyrosine par jour.

On revoit la malade le 6 octobre, le poids est maintenant de 44 kgr. 400 donc on trouve une augmentation de 2 kgr. 300. On continue la diiodotyrosine à la même dose.

Le 10 novembre le poids est de 47 kgr., le pouls est à 88, l'exophtalmie est très considérablement diminuée, le corps thyroïde est moins dur.

Le 24 novembre le poids est de 48 kgr., le pouls est à 72. Le métabolisme basal est de + 22 %. On prescrit la di-iodotyrosine à raison de 10 egr. tous les deux jours.

Résumé :

Diagnostic : Goître basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 15 gr. en 150 jours.

Corps thyroïde : moins dur.

Exophtalmie : très diminuée.

Tremblement : diminué.

Pouls : passe de 116 à 29.

Métabolisme basal : tombe de + 42 % à + 22 %.

Poids : passe de 42 kgr. 100 à 48 kgr.

Conclusion : très grande amélioration.

OBSERVATION N° IX.

La malade, née dans l'Indre, âgée de 45 ans, vient consulter à l'Hôtel-Dieu pour une augmentation de volume du cou. Il y a six ans la malade avait déjà remarqué du tremblement des mains ; en même temps ses règles s'interrompirent pendant six mois sans cause apparente. Du reste peu de malaises, sauf un peu de nervosité et, à ce moment, elle ne remarque pas de changement de volume du cou mais elle maigrit de 13 kgr. en l'espace d'un an et n'a jamais repris son poids initial. Il y a deux ans le corps thyroïde commence à augmenter de volume. En même temps, nouvelle période de trois mois pendant laquelle la malade ne voit pas ses règles.

Maintenant, à l'examen, on constate que le cou est augmenté de volume ; à la palpation on sent le corps thyroïde augmenté en masse, non induré, sans noyau adénomateux. On constate la présence d'un gros thrill unilatéral droit. Quand on comprime le tronc thyro-bicervico-scapulaire le thrill disparaît à droite mais apparaît à gauche.

On trouve chez cette malade de l'exophtalmie, un manque de synergie oculo-palpébrale, une inertie complète du frontal, un peu de nystagmus. En outre, pigmentation anormale des paupières.

Le pouls est à 100. On trouve de l'éréthisme cardiaque, des souffles extra-cardiaques.

On met en évidence chez cette malade un ganglion épitrochléen.

On recherche les modifications du métabolisme basai le 23 octobre 1933, on le trouve augmenté de 63 %. A ce moment la malade pèse 49 kgr. 500.

On met la malade à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

Le 17 novembre, 1933 on revoit cette malade qui pèse 50 kgr. 500, elle a donc augmenté de 1 kgr.

On prescrit le même traitement.

Le 30 novembre la malade a pris 300 gr. Le pouls est à 92. Le corps thyroïde a diminué de volume et s'est beaucoup ramolli. L'état général de la malade s'est considérablement amélioré. On continue le même traitement.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goître basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 3 gr. 40 en 39 jours.

Pouls : de 100 à 92.

Poids : passe de 49 kgr.500 à 500kgr. 800.

Conclusion : état général très amélioré.

OBSERVATION N° X.

L'enfant âgée de 12 ans, née à Paris, de parents Parisiens, est amenée consulter le 4 avril 1933 pour une augmentation de volume du cou.

Il y a un an environ l'enfant à eu la rougeole. Deux mois après les parents se sont aperçus que le cou de l'enfant grossissait.

A l'examen on constate : une augmentation de volume

du corps thyroïde qui est triplé de volume, de consistance très dure ; on remarque un battement des carotides très marqué. On ne trouve pas de signes oculaires de Basedow. Cependant le frontal ne se plisse pas.

L'enfant a une tendance à la frilosité ; les mains sont cyanotiques. Le pouls est à 100. Elle pèse 28 kgr. Le caractère est modifié : émotivité excessive.

En outre, à l'interrogatoire de la mère, on trouve chez celle-ci des signes nets d'hypertyroïdisme.

On met l'enfant à la di-iodothyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

La malade revient le 30 mai, le poids est de 29 kgr. donc augmentation de 1 kgr., mais l'état du corps thyroïde reste stationnaire, le psychisme n'est pas modifié.

Le 4 juillet le poids est de 30 kgr. 100 : augmentation de 1 kgr. 100. Le pouls est maintenant à 80. L'enfant grandit beaucoup. La nervosité diminue. Le corps thyroïde est moins dur.

On ne donne plus que 20 cgr. par semaine de di-iodotyrosine.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goître avec hyperthyroïdie.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 9 gr. en 90 jours.

Corps thyroïde : moins dur, diminué de volume.

Pouls : passe de 100 à 80.

Poids : passe de 28 kgr. à 30 kgr. 100.

Conclusion : L'amélioration est nette.

OBSERVATION N° XI.

Il s'agit ici d'une malade âgée de 43 ans qui entre à l'Hôpital le 22 mars 1933, parce que depuis le mois d'août

1932, elle présente des troubles nerveux et des palpitations.

A l'inspection, on remarque un corps thyroïde augmenté de volume présentant une consistance élastique, sans noyau adénomateux.

A l'examen des yeux on est frappé par une forte exophthalmie bilatérale. On trouve également un peu de tremblement des paupières fermées.

Tremblement très marqué des doigts.

Pouls à 108. A l'auscultation : tachycardie, souffle systolique.

On trouve une tendance à l'érythromélgie : marbrures persistantes aux mains avec sensation de chaleur.

La malade pèse 52 kgr., elle a maigri de 3 kgr. en un mois ; elle pesait 60 kgr. il y a six mois.

A l'interrogatoire on apprend qu'elle a été réglée à l'âge de 14 ans ; elle est mariée et a deux enfants bien portants.

On prescrit à la malade 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

Le 22 mai le poids est de 52 kgr. 500 ; le pouls est à 112.

On continue le même traitement.

Le 1^{er} juin : poids 53 kgr. 300, la malade se sent beaucoup mieux, les palpitations ont complètement disparu ; on continue le même traitement.

Le 22 juin, le poids est de 56 kgr. 200, la malade se sent fort bien : les règles sont venues régulières en date et en abondance ; seul le pouls persiste à 110.

Continue la di-iodotyrosine 1 jour sur 2.

Le 4 octobre, le poids est de 57 kgr. 800, l'état général est excellent, on maintient le même traitement.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 14 gr.-en 190 jours.

Corps thyroïde : non modifié.

Exophtalmie : diminuée.

Tremblement : diminué.

Pouls : non modifié, mais disparition des palpitations.

Poids : passe de 52 kgr. à 57 kgr. 800.

Conclusion : état général amélioré.

OBSERVATION N° XII.

La malade âgée de 33 ans vient consulter à l'Hôtel-Dieu le 9 mars 1933. Elle nous dit avoir été soignée pour Basedow pendant 10 mois.

Au début du traitement elle avait un métabolisme basal de + 28 % et pesait 51 kgr. 700 ; le pouls était à 120.

Elle a d'abord suivi un traitement au Lugol à raison de XXV gouttes par jour. Le traitement iodé a été poursuivi pendant 3 mois. A ce moment (mai 1932), nouveau métabolisme basal qui décèle une augmentation de 34 %. Le poids est de 51 kgr. 500, le pouls est à 124.

Elle continue le traitement au Lugol.

Le 26 mai, troisième métabolisme basal qui est de + 42 %, le poids étant de 51 kgr. 200, le pouls à 116.

Le 27 juin quatrième métabolisme basal : l'augmentation est de + 54 %, le poids est de 49 kgr. 600, le pouls à 128.

Le 6 juillet 1932 la malade entre à l'hôpital ; on prescrit alors la di-iodotyrosine à raison de 30 cgr. par jour.

Le 4 octobre on fait à nouveau la recherche du métabolisme basal et on trouve une augmentation de 40 %, le poids est de 49 kgr., le pouls à 100.

Le 20 octobre nouveau métabolisme basal : + 35 %, le poids est de 50 kgr., le pouls à 100. On continue le même traitement.

Le 15 novembre le métabolisme basal est de + 34 %, le poids de 53 kgr. 300, le pouls à 98.

Le 18 décembre, le métabolisme basal est de + 30 %, le poids de 54 kgr., le pouls à 92.

Le 18 janvier, le métabolisme basal est de + 20 %, le poids de 53 kgr. 300, le pouls reste le même.

Par conséquent du 6 juillet 1932 au 18 janvier 1933 la malade a eu 30 cgr. de di-iodotyrosine par jour. A partir de cette date elle ne prend plus que 20 cgr. par jour. Elle a pris jusqu'à cette date, au total, 70 gr. de di-iodotyrosine. Le 9 mars 1933, la malade vient consulter dans le service du Dr SAINTON.

A l'examen du corps thyroïde on remarque une augmentation diffuse des deux lobes, prédominant surtout à la partie inférieure du lobe droit, farci d'adénomes et à la partie supérieure du lobe gauche. Le corps thyroïde est de consistance dure.

L'examen des yeux révèle une exophtalmie nette, moins accentuée, dit la malade, qu'avant le traitement par la di-iodothyrosine. On trouve, en outre, une pigmentation anormale des paupières, une légère asynergie oculo-palébrale. On a du tremblement des paupières fermées. On remarque du tremblement des extrémités particulièrement aux mains. Cyanose des membres inférieurs.

Le pouls est à 116. L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. La malade pèse 58 kgr. 200. La malade est très nerveuse, mal réglée depuis quelques mois ; diarrhées fréquentes, 4 à 5 selles par jour.

On fait une recherche du métabolisme basal qui est de + 16 %.

On supprime la di-iodotyrosine, on donne à la malade : follicormone, salicylate, extrait pancréatique.

On la revoit le 17 mars : elle pèse 57 kgr. 250, le pouls est à 128, la malade se sent très agitée. Le tremblement et l'exophtalmie sont notablement augmentés. En outre la diarrhée persiste et les règles ne sont pas revenues. Quant au corps thyroïde on le palpe plus facilement et on sent nettement un adénome qui occupe toute la partie inférieure du lobe droit. Le goitre ne plonge pas et n'est pas douloureux.

On prescrit le traitement suivant : pendant 10 jours prendre du salycilate de soude un jour sur deux et 10 cgr. de di-iodotyrosine le jour intercalaire.

On revoit la malade le 13 avril : le poids est de 55 kgr. 700 donc perte de poids de 1 kgr. 550. A partir de ce moment et pendant 20 jours elle prend 20 cgr. par jour de di-iodotyrosine.

Le 3 mai, le poids est toujours de 55 kgr. 750 soit sensiblement le même. On continue la même dose jusqu'au 1^{er} juillet où elle part en vacances.

Pendant ces deux mois le poids est resté stationnaire (la malade a eu du reste une angine), mais le corps thyroïde a beaucoup diminué de volume, l'exophtalmie est bien moindre, le pouls est à 84 et depuis deux mois les règles sont venues régulièrement. On conseille de prendre 0 gr. 20 de di-iodotyrosine par semaine pendant les vacances.

Cette malade a été revue après les vacances, le 15 octobre ; elle a suivi le traitement indiqué (20 cgr. par semaine) avec des arrêts de cinq à six jours par mois. Le poids est resté sensiblement le même, mais le corps thyroïde a repris complètement son volume normal : seul la palpation révèle encore une petite masse un peu dure au niveau du lobe droit.

Il persiste un peu d'exophtalmie à peine visible. Le pouls est à 96. La di-iodotyrosine est continuée à raison de 20 cgr. 2 fois par semaine.

Résumé :

Diagnostic : goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 90 gr. en 15 mois.

Corps thyroïde : devenu presque normal, on sent seulement une masse un peu dure au niveau du lobe droit.

Tremblement : diminué.

Exophtalmie : disparue.

Pouls : passe de 128 à 96.

Le métabolisme basal : tombe de + 54 % à + 16 %.

Poids : monte de 49 kgr. 600 à 55 kgr. 750.

Conclusion : malade très améliorée à tous points de vue.

OBSERVATION N° XIII.

Il s'agit d'une malade de 26 ans, née à Paris et ayant toujours habité cette ville, qui vient consulter le 12 avril 1933 pour amaigrissement.

Elle commença à maigrir il y a deux ans en même temps qu'elle remarquait l'apparition de palpitations et de tremblement.

Traitée d'abord par le Lugol et l'hémato-éthyroïdine elle n'en éprouva aucun soulagement. Quelques mois après apparaît une augmentation de volume du cou : en même temps la malade devient irritable, pessimiste, se fatiguant au moindre effort.

Au mois de février 1933 le médecin traitant trouva un métabolisme basal augmenté de 19 %.

A l'examen de cette malade on remarque : un tremble-

ment très marqué aux mains. L'exophtalmie est légère, mais gros tremblement des paupières fermées. Inertie absolue du frontal. Le corps thyroïde apparaît augmenté de volume, surtout à droite où on sent un gros noyau adénomateux. Le goitre ne plonge pas, n'est pas douloureux au toucher, mais au moindre contact on trouve à son niveau des troubles vasculaires importants.

Le pouls est à 92. La malade pèse 43 kgr. 400.

On prescrit 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

Le 26 avril, la malade a pris 850 gr. On continue la di-iodotyrosine à la même dose.

Le 16 mai, le poids reste le même mais le tremblement est très considérablement diminué. La malade est beaucoup plus calme. On double la dose de di-iodothyrosine.

Diagnostic : Goitre basedowifié.

Corps thyroïde : diminué de volume.

Tremblement : diminué.

Pouls : de 92 à 88.

Poids : de 43 kgr. 400 à 44 kgr. 250.

Conclusion : légère amélioration.

OBSERVATION N° XIV.

Il s'agit d'une femme de 30 ans qui vient consulter à l'Hôtel-Dieu le 20 janvier 1933.

Il y a environ 4 mois elle alla consulter pour une sensation de brûlure dans les yeux, du gonflement des paupières, un peu d'exophtalmie. On découvrit un goitre intéressant surtout l'isthme et le lobe droit, du tremblement des mains, un pouls à 120, une grande nervosité.

On prescrit une série de 10 piqûres de septicémine intra-

veineuse et trois cuillerées par jour d'hémato-éthyoïdine. Pendant le mois de novembre les phénomènes semblent s'amender, mais au mois de décembre l'amaigrissement apparaît, le pouls est à 120, la malade est très déprimée. Son poids est de 52 kgr.

Le 20 janvier 1933, on met la malade à la diiodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

Revue un mois après, la malade a pris 3 kgr., l'exophtalmie est stationnaire, mais le pouls est descendu à 86. En palpant le corps thyroïde, très fortement diminué de volume, on sent nettement un petit adénome au niveau du lobe droit et un autre au niveau du lobe médian.

On continue le même traitement.

Le 17 mars, le poids est de 55 kgr. 700, soit une augmentation de 700 gr. Le corps thyroïde reste mou. La malade accuse une grande amélioration. Les règles qui pendant quelques mois s'étaient modifiées sont revenues régulières en date et en abondance depuis deux mois.

On recommande de continuer l'usage de la diiodotyrosine un jour sur deux, à raison de 10 cgr. par jour.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goitre basedowifié.

Quantité de diiodotyrosine ingérée : 6 gr. en 60 jours.

Corps thyroïde : mou, diminué de volume.

Tremblement : non modifié.

Exophtalmie : non modifiée.

Pouls : passe de 120 à 86.

Poids : passe de 52 kgr. à 55 kgr. 700.

Conclusion : Légère amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° XV.

Ce cas est celui d'une malade âgée de 43 ans, vue à l'Hôtel-Dieu, en février 1933. Son goitre est apparu il y a trois ans. En même temps elle remarque un peu d'exophtalmie et, paraît-il, son entourage s'aperçut d'un changement manifeste de caractère : nervosité, irritabilité, tendance à la neurasthénie.

D'abord traitée par l'hémato-éthéroïdine elle fut améliorée pendant quelques semaines, puis une rechute se produisit.

Actuellement on trouve un corps thyroïde très volumineux, surtout à droite où on sent une masse importante, très dure, indolente, polylobée. Le lobe gauche est également dur sans qu'on puisse y sentir de noyau adénomateux.

L'exophtalmie est très marquée. La symptomatologie oculaire de basedow est complète.

On trouve un peu de tremblement des doigts.

Le pouls est à 120. Le métabolisme est de + 75 %. L'amaigrissement était de 10 kgr. dans ces deux dernières années. La malade pèse actuellement 69 kgr. 800.

La malade est mise à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

On revoit la malade le 24 mai, le poids est de 71 kgr. d'où augmentation de 1 kgr. 200. Le pouls est à 90. La malade se sent beaucoup plus calme.

On continue la di-iodotyrosine.

La malade revient consulter le 28 novembre, elle pèse actuellement 74 kgr. L'état général est excellent. Le pouls est à 90. L'exophtalmie est un peu diminuée. Le

volume du corps thyroïde s'est considérablement réduit. On fait un nouveau métabolisme basal qui est de + 55 %.

On réduit les doses de di-iodotyrosine, la malade ne prendra désormais que 30 cgr. de di-iodotyrosine par semaine.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 25 gr. en 9 mois.

Corps thyroïde : augmenté de volume.

Exophtalmie : inchangée.

Pouls : passe de 120 à 90.

Métabolisme basal : de 75 % à 55 %.

Poids : de 69 kgr. 800 à 74 kgr.

Conclusion : état général très amélioré.

OBSERVATION n° XVI.

La malade âgée de 52 ans, née à Paris, vient consulter le 29 novembre 1932 pour une augmentation de volume du cou et pour de l'exophtalmie apparues il y a un an. Pendant cette année elle a considérablement maigri, elle se plaint en outre de palpitation, d'insomnie tenace. Elle ressent une grosse dyspnée d'effort. L'interrogatoire révèle également que la malade a perdu une grande quantité de cheveux en quelques mois. On apprend qu'il n'y a jamais eu de goitre dans la famille.

A l'examen on trouve un corps thyroïde très gros, principalement du côté droit empiétant sur l'isthme. La consistance est très dure, presque cartilagineuse. Le lobe gauche est normal, un peu douloureux seulement à la palpation. Le goitre ne semble pas plonger.

On remarque chez cette malade une exophtalmie très apparente surtout à droite, et une bouffissure légère des paupières supérieures. On trouve des secousses nystagmiques des globes oculaires.

On constate un tremblement menu, pressé des doigts.

Le pouls est à 124. La malade pèse 70 kgr. 500.

On prescrit à la malade de la Spasmosédine et du valérianate.

On revoit la malade le 17 janvier ; amélioration nulle.

On met la malade à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

Le 25 janvier, le poids est de 72 kgr. Soit 1 kgr. 500 d'augmentation. Le pouls est à 84.

On continue la di-iodotyrosine.

Revue le 25 avril, la malade pèse 73 kgr. 400, elle a pris par conséquent 1 kgr. 400. Le pouls est à 80. La bouffissure des paupières est complètement disparue. L'exophtalmie est très diminuée. On ordonne le même traitement.

Le 19 mai, le poids est de 76 kgr. 100. Soit une augmentation de 2 kgr. 700.

Le même traitement est continué. La malade part en vacances.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 12 gr. en 4 mois

Corps thyroïde : diminué de volume et moins dur.

Tremblement : peu modifié.

Pouls : passé de 124 à 80 .

Poids : passe de 70 kgr. 500 à 76 kgr. 100.

Conclusion : malade très améliorée.

OBSERVATION N° XVII.

La malade âgée de 31 ans, originaire de Cachan mais habitant Paris depuis de nombreuses années, vient consulter, adressée par son médecin traitant, pour hyperthyroïdie. Les troubles débutèrent il y a 3 ans environ par des maux de tête et des palpitations. Elle alla consulter et on lui prescrivit de la thyroïdine. Elle continua ce traitement pendant 5 mois ; les troubles s'aggravèrent considérablement. Elle prit alors du Lugol pendant quelques jours et constata une amélioration légère. En ce moment (28 avril 1933), on trouve un corps thyroïde de volume à peu près normal, de consistance un peu ferme sans noyau adénomateux.

L'examen oculaire montre une légère exophtalmie, une asynergie oculopalpébrale. Retard de contraction du frontal. Tremblement surtout marqué aux mains.

A l'examen général on voit une malade amaigrie (4 kgr. dans les deux derniers mois). La malade pèse actuellement 50 kgr. 600. Le pouls est à 100. Le métabolisme basal établi le 29 avril 1933 est de + 37,5 %.

L'interrogatoire précise qu'il n'y a pas de goitre dans la famille, que la malade est bien réglée et n'a pas d'enfant.

On prescrit 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

On revoit la malade le 16 mai, donc trois semaines après. La malade ne se sent guère améliorée cependant elle pèse actuellement 51 kgr. 500, elle a donc pris 900 gr. Le pouls est à 88.

On continue la di-iodotyrosine à la même dose.

Le 7 juillet, nouvelle augmentation de 700 gr. Les maux

de tête ont presque complètement disparu. La malade accuse encore quelques palpitations.

On continue la di-iodotyrosine à raison de 3 comprimés de 10 cgr. par semaine pendant les vacances.

Le 13 octobre, elle pèse 52 kgr. 650 (450 gr. d'augmentation). Le pouls est à 90.

Le corps thyroïde semble presque normal à la palpation, le tremblement est devenu insignifiant. La malade est beaucoup plus calme.

On continue la di-iodotyrosine à raison de 2 comprimés de 10 cgr. par semaine.

Le 10 novembre, poids 53 kgr., pouls à 100, la nervosité réapparaît, le métabolisme est (+ 15 %).

Ou augmente la dose de di-iodotyrosine : 0 gr. 10 tous les 2 jours.

Résumé :

Diagnostic : Goitre scléreux avec hyperthyroïdie.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 9 gr. en 6 mois.

Corps thyroïde : est devenu presque normal.

Tremblement : est disparu.

Pouls : passe de 100 à 90.

Métabolisme basal : tombe de + 37,5 % à + 15 %.

Poids : de 50 kgr. 600 à 53 kgr.

Conclusion : Amélioration nette.

OBSERVATION N° XVIII.

La malade âgée de 35 ans, originaire de l'Oise, y habite jusqu'à l'âge de 5 ans, puis va définitivement dans les Ardennes. Les parents sont également originaires des Ardennes.

Les troubles ont débuté il y a 7 ans par des bouffées de chaleur, de la dyspepsie, des nausées ; à cette période elle maigrit beaucoup. Au bout d'un an son cou commença à grossir en même temps qu'apparaissait du tremblement aux doigts. On porte le diagnostic de maladie de Basedow. On traite d'abord la malade par l'hémato-éthéroïdine à raison d'une cuillère à café 5 jours par mois : les 5 jours suivants elle prenait de l'extrait surréal. Au bout de plusieurs mois on ne constate aucune amélioration. On lui fait des piqûres de lait, d'eau de mer : mauvais résultat. Il y a cinq ans on essaie le soufre colloïdal, sans résultat.

En 1928, on prescrit du bromure et des douches. A ce moment survient une grossesse normale pendant laquelle elle prend à nouveau de l'hémato-éthéroïdine ; les troubles n'ont pas été influencés par la grossesse.

Depuis cette époque elle a continué de façon intermittente l'hémato-éthéroïdine, mais depuis 6 mois les troubles se sont très notablement accentués.

Actuellement :

Le tremblement est considérable. Le pouls est à 128.

Le métabolisme basal est augmenté de + 53 %.

On trouve de l'exophtalmie, de l'asynergie oculo-palpébrale, des secousses nystagmiques ; le frontal ne se plisse pas.

Le corps thyroïde est augmenté des deux côtés ; sa palpation ne permet pas de sentir de noyaux adénomateux.

La malade présente une mèche blanche basedowienne.

L'interrogatoire révèle que les règles sont très irrégulières, peu abondantes, que la malade a maigri de 9 kgr. en 4 mois : elle pèse actuellement 61 kgr. 250.

Le 1^{er} avril 1933, on met la malade à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

Le 28 avril, la malade ne se sent pas améliorée, cependant elle a engraisé de 1 kgr. 050. Le pouls est à 120. Le métabolisme basal est de + 35 %.

On continue le même traitement.

Le 18 mai, la malade pèse 62 kgr. 850 soit une augmentation de 250 gr., depuis 8 jours la malade a cessé la di-iodotyrosine, mais elle se sent beaucoup plus énérvée. Le pouls est à 122.

On prescrit toujours la di-iodotyrosine mais à raison de 20 cgr. par jour.

Le 13 juin, le poids est de 65 kgr. 100 soit une augmentation de 2 kgr. 250. Le métabolisme basal est de : + 30 %. Les règles sont venues à leur date quoique peu abondantes. On continue la di-iodotyrosine 10 cgr. par jour.

Le 12 juillet, le poids est de 66 kgr., le corps thyroïde est fortement diminué de volume, le tremblement et l'exophtalmie sont moins accusés ; le pouls est à 100.

On recommande à la malade de suivre pendant les vacances le traitement suivant : 10 cgr. de di-iodotyrosine, tous les 2 jours.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre basedowifié.

Corps thyroïde : très diminué de volume.

Exophtalmie : très diminuée.

Tremblement : diminué.

Pouls : passe de 128 à 100.

Poids : de 61 kgr. 250 à 66 kgr.

Métabolisme basal : tombe de + 53 % à + 30 %.

Conclusion : la malade est très améliorée.

OBSERVATION N° XIX.

Il s'agit d'un malade âgé de 42 ans, venu à l'Hôtel-Dieu en avril 1933. Le goitre est apparu il y a deux mois en même temps que le tremblement et des troubles du caractère.

En examinant ce malade on voit que le tremblement est actuellement très net. Le pouls est à 108. On trouve de l'exophtalmie bilatérale marquée. Le corps thyroïde est augmenté de volume des 2 côtés, de consistance dure assez uniforme quoiqu'il soit un peu lobulé.

Le malade a maigri de 12 kgr. en un an.

En outre depuis 8 ou 9 mois il est atteint de vitiligo. Le métabolisme basal est de + 50 %.

Le malade a été traité jusqu'ici par deux séries de dix séances de radiothérapie et par l'hémato-éthyroïdine ; après une amélioration passagère l'état du malade s'est aggravé. Le pouls est à 120.

On prescrit 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

On perd le malade de vue pendant plusieurs mois. Pendant ce temps le malade a eu un érysipèle.

Le 6 octobre 1933, le pouls est à 130 ; il pèse 69 kgr. 600. On met le malade à la di-iodotyrosine : 10 cgr. par jour.

Le 24 octobre le malade se sent extrêmement amélioré ; le tremblement est presque entièrement disparu ; l'exophtalmie est diminuée ; le poids est de 74 kgr. 300 soit une augmentation de 4 kgr. 700 en 18 jours. Le pouls est à 80. On refait un métabolisme basal : + 48 %.

On continue le même traitement.

Résumé :

Diagnostic clinique : Basedow.

Corps thyroïde : est très ramolli.

Exophtalmie : très diminuée.

Tremblement : très diminué.

Poids : monte de 69 kgr. 600 à 74 kgr. 300.

Conclusion : malade extrêmement amélioré.,

OBSERVATION N° XX.

La malade âgée de 46 ans, née à Versailles, vient consulter à l'Hôtel-Dieu, le 26 janvier 1932 pour un amaigrissement considérable. On diagnostique alors un goitre basedowifié. Le poids était à ce moment de 49 kgr. 500. Le métabolisme basal était de + 68 %. On lui fait 12 séances de radiothérapie.

La malade est améliorée ; son métabolisme basal est devenu de + 40 %. Elle a engraisé de 3 kgr. (12 avril 1932).

On lui prescrit à ce moment de la paratoxine. L'amaigrissement et l'asthénie réapparaissent.

Sous l'influence de 4 nouvelles séances de radiothérapie la malade engraisse à nouveau pendant quelques jours (le 15 juillet 1932 : poids, 56 kgr.), l'état reste ensuite stationnaire.

Le 11 octobre on prescrit de l'hémato-éthyoïdine.

Nouvel amaigrissement. On prescrit du salycilate de soude.

Le 28 février la malade pèse 54 kgr. 500. Le corps thyroïde est très notablement augmenté de volume surtout du côté gauche. Il est assez dur au palper. On trouve un peu de tremblement, une exophtalmie très marquée.

Pouls à 100. On prescrit à ce moment la di-iodotyrosine à raison de 20 cgr. par jour.

Le 28 mars : grosse amélioration. La malade est beaucoup plus calme. Le tremblement et l'exophtalmie diminuent. Le pouls est à 84. La malade a engraisé de 3 kgr. On supprime la di-iodotyrosine et on remet la malade à l'hémato-éthyréidine.

Au bout de 10 jours : la malade a maigri de 1 kgr. Le pouls est à 120. La malade est plus fatiguée.

On prescrit à la malade 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

Le 28 avril : le poids reste le même, mais amélioration de l'état général, pouls à 92. On continue le même traitement.

Le 19 mai le poids est de 58 kg. 300, soit une augmentation de 1 kgr. 800. Même traitement.

Le 28 juin : poids 58 kgr. 700, les signes de Basedow diminuent. Même traitement.

Le 18 juillet : Poids 59 kgr. 400, pendant la durée des vacances la malade est mise au traitement suivant : 10 cgr. de di-iodotyrosine tous les 2 jours, 20 cgr. les jours intercalaires. Suivre ce traitement deux semaines sur trois.

On revoit la malade le 10 octobre : malgré l'avis du médecin elle a passé 15 jours au bords de la mer et elle a eu une angine. Elle a maigri de 2 kgr. 400. Le goitre a augmenté de volume. Tous les signes de Basedow se sont accentués. Le poids est maintenant de 57 kgr. Pouls à 120.

On remet la malade à la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. tous les 2 jours, le jour intercalaire 10 cgr. de di-bromotyrosine.

Le 31 octobre, le poids remonte à 57 kgr. 700. Le pouls est à 102. On continue le même traitement.

Le 14 novembre : le poids est de 58 kgr. ; la malade paraît très améliorée.

Résumé :

Diagnostic clinique : Goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 27 gr. 50 en 8 mois.

Corps thyroïde : semble inchangé.

Tremblement : très diminué.

Pouls : tombe de 120 à 92 puis remonte à 102.

Métabolisme basal : reste le même + 40 %.

Poids : passe de 54 kgr. 500 à 58 kgr.

Conclusion : cette malade était très améliorée ; elle a eu une rechute après une angine et un séjour à la mer formellement contre indiqué. L'amélioration se manifeste à nouveau par le traitement di-iodotyrosinien.

OBSERVATION N° XXI.

Il s'agit d'une malade âgée de 42 ans, qui vient consulter pour amaigrissement considérable (6 kgr. en six mois) et pour asthénie. Elle raconte qu'à l'âge de 7 ans sa famille fut inquiétée par des attaques convulsives que présenta l'enfant et qui ressemblaient, paraît-il, à de l'épilepsie ; elles allèrent s'accroissant aux approches de la puberté (13 ans). A l'âge de 15 ans, ses attaques se multipliant, elle fut hospitalisée pendant un an 1/2 à Sainte-Anne (traitement au bromure). Après sa sortie de Sainte-Anne elle retourne à la consultation externe de cet hôpital où on remarque les dimensions anormales de son corps thyroïde. On l'envoie consulter à l'Hôtel-Dieu. On ins-

titue à ce moment un traitement radiothérapique. La malade dit avoir eu plus de 100 séances de radiothérapie espacées en 10 années.

Actuellement (le 13 mars 1933) le corps thyroïde n'est pas augmenté, mais on sent un petit noyau dur dans la région isthmique. On trouve du tremblement des paupières fermées, de l'asynergie oculo-palpébrale, un léger nystagmus. Le pouls est à 64. Le poids est de 45 kgr. 400. Le métabolisme basal montre une augmentation de $\pm 21 \%$.

On prescrit 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

Le 31 mars, le poids est de 47 kgr. 900, soit une augmentation de 2 kgr. 500. Le pouls est à 76. Aucun changement dans le corps thyroïde. On arrête la di-iodotyrosine.

Le 11 avril 1933, poids 46 kgr. 500, soit une diminution de 1 kgr. 400. Pouls à 80. Malade beaucoup plus irritable, qui dort mal. On reprend la di-iodotyrosine : 19 cgr. par jour.

Le 5 mai, poids 47 kgr. 800, état général satisfaisant, la malade se sent plus forte et moins nerveuse : on continue la di-iodotyrosine à la même dose, un jour sur deux.

Le 16 mai, le poids est le même, l'état est stationnaire. Le même traitement est continué.

Diagnostic clinique : Goitre basedowiffé.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 11 gr. en 70 jours.

Corps thyroïde : ne semble pas modifié.

Tremblement : reste le même.

Pouls : de 64 à 80.

Poids : de 45 kgr. 400 à 47 kgr. 800.

Conclusion : légère amélioration.

OBSERVATION N° XXII.

C'est le cas d'une malade âgée de 25 ans, née à Paris, d'une mère ayant eu une ébauche de goitre à 20 ans. Grand'mère et oncle également goitreux. Elle vient consulter pour une tumeur de la partie droite du cou dont elle constata pour la première fois la présence à l'âge de 12 ans. Elle alla consulter il y a six mois pour une grande fatigue, de l'amaigrissement et du tremblement. On lui prescrivit de la solution de Lugol et de l'hémato-éthyröidine. A la suite de ce traitement elle grossit de 1 kgr. mais rapidement l'amaigrissement réapparut. Le métabolisme basal recherché à ce moment (octobre 1932) est de + 31 %. On proposa à la malade l'intervention chirurgicale qu'elle refusa.

En janvier 1933, elle vient consulter à l'Hôtel-Dieu.

On constate une augmentation de volume du corps thyroïde, particulièrement au niveau du lobe droit où on sent nettement un noyau adénomateux. Le goitre descend assez bas. Il adhère au pharynx.

On trouve peu de signes oculaires en particulier pas d'exophtalmie nette. On trouve du tremblement aux mains et aux jambes. Malade actuellement réglée de façon très irrégulière.

Le poids est de 55 kgr. Le pouls est à 128.

On prescrit de la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

Un mois après on revoit la malade. Le pouls est tombé de 128 à 92. Le tremblement est nettement diminué. On continue le même traitement.

Le 24 mars: le pouls est à 100; le poids est de 56 kgr. 800

soit une augmentation de 1 kgr. 800. Le tremblement persiste mais beaucoup moins accentué. L'état général s'est notablement amélioré. Cependant à la palpation du corps thyroïde on ne sent aucun changement appréciable. On décide de pratiquer l'intervention chirurgicale. La malade est opérée le 7 avril et supporte parfaitement l'intervention.

Revue le 12 mai elle pèse 58 kgr., le pouls est à 90, et l'amélioration est continue.

Résumé :

Diagnostic clinique : goître avec hyperthyroïdie.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 6 gr. en 2 mois.

Corps thyroïde : reste inchangé.

Tremblement : est diminué.

Pouls : tombe de 120 à 100.

Poids : passe de 55 kgr. à 58 kgr.

Conclusion : La malade est opérée dans des conditions optima.

OBSERVATION N° XXIII.

La malade âgée de 38 ans est originaire de la Lorraine, elle est femme de chambre. Elle vient consulter le 17 février 1933 parce que depuis trois mois elle a constaté une exophtalmie, marquée surtout le matin, qui a débuté insidieusement et est allée en augmentant progressivement. Le regard devient fixe ; elle se plaint en même temps de troubles visuels qui l'amènent consulter en ophtalmologie. Du service d'ophtalmologie on l'adresse au service du Dr SAINTON avec les remarques suivantes : cette malade présente une mydriase bilatérale avec abolition du photo-

moteur et atteinte de l'accommodation. Le fond d'œil est normal. Aucune instillation d'atropine n'a été faite. Pas de médication belladonique par la bouche.

On examine la malade qui dit être très nerveuse depuis ces derniers temps. Depuis trois mois ses règles sont très fortement diminuées en abondance et en durée. Elle accuse souvent des bouffées de chaleur et transpire beaucoup. A l'examen du corps thyroïde on le trouve augmenté de volume, dur, régulier. Sur chaque lobe on sent une masse plus dure, de la grosseur d'une prune : celle de droite est plus grosse que celle de gauche. Ces masses sont régulières, arrondies.

On trouve du tremblement menu et rapide des extrémités.

Le pouls est à 120. La malade a des palpitations depuis plusieurs mois. Le métabolisme basal est augmenté de + 80 %. Le poids est de 54 kgr. 300.

A l'interrogatoire on apprend que la sœur de la malade à un goitre.

On met la malade à la di-iodotyrosine à raison de 0 kr. 10 par jour.

On revoit cette malade le 26 mai 1933, c'est-à-dire trois mois après le début du traitement. Le poids est de 55 kgr. 750, elle a pris par conséquent 1 kgr. 450 ; mais le goitre ne diminue pas de volume, l'exophtalmie persiste ; cependant, le pouls est à 90, la malade est beaucoup plus calme, on décide l'intervention qui a lieu dans les conditions optima.

Diagnostic clinique : goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 9 gr. en 3 mois.

Corps thyroïde : semble peu modifié.

Tremblement : inchangé.

Exophtalmie : inchangée.

Pouls : de 120 à 90.

Poids : de 54 kgr. 300 à 55 kgr. 750.

Conclusion : La malade est beaucoup plus calme ; l'opération se fait dans de meilleures conditions.

OBSERVATION N° XXIV.

Il s'agit d'un malade âgé de 30 ans, né à Paris, qui est vu à l'Hôtel-Dieu en février 1933.

Le début de la maladie remonte à 2 ans environ, marqué par de la fatigue et de l'amaigrissement. Le goitre est apparu seulement il y a 3 mois, il est traité alors par l'héματο-éthyrôidine. L'asthénie, l'amaigrissement, le tremblement et la nervosité persistent.

Actuellement on constate :

Que le corps thyroïde est augmenté de volume surtout du côté droit, dur, un peu sensible à la pression ; on n'y sent pas de noyau adénomateux bien limité.

La symptomatologie oculaire du Basedow est complète ; le pouls est à 100 ; le métabolisme basal est de : + 48 %.

Le 14 mars, on opère le malade : on pratique la ligature des 2 artères thyroïdiennes supérieures.

Le 12 mai, le malade est mis à la di-iodotyrosine : il pèse alors 54 kgr. 500.

Le 19 mai : poids 54 kgr. 580.

Le 12 juin : poids 56 kgr. Très grande amélioration de l'état général. Le corps thyroïde diminue de volume et est moins dur.

Le 28 septembre, poids 59 kgr. Le pouls varie entre 72 et 100.

L'état général est excellent. On continue le même traitement.

Le 12 octobre, le métabolisme est de + 32 %.

Résumé.:

Diagnostic clinique : il s'agit d'un basedow opéré.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 11 gr. en 5 mois.

Corps thyroïde : La diminution de volume et de consistance s'accélère.

Exophtalmie : La diminution en est accélérée.

Tremblement : La diminution en est accélérée.

Pouls : passe de 100 à 92.

Métabolisme basal : passe de + 48 % à + 32 %.

Poids : passe de 54 kgr. 500 à 59 kgr.

Conclusion : l'amélioration post-opératoire est rendue beaucoup plus rapide par l'action de la di-iodotyrosine.

OBSERVATION N° XXV.

Il s'agit d'un homme âgé de 31 ans vu à l'Hôtel-Dieu en avril 1933.

Le goitre est apparu il y a six mois à la suite d'une congestion pulmonaire. L'exophtalmie s'est manifestée peu après ; aucun traitement n'a été appliqué jusqu'ici.

On constate que le corps thyroïde est très augmenté de volume au niveau des deux lobes ; à la palpation il ne paraît pas très dur. Au niveau du lobe gauche on sent un noyau adénomateux.

On trouve du tremblement net au niveau des doigts.

Le pouls est à 92 ; le métabolisme basal de + 82 %.

On opère le malade le 1^{er} juin 1933. On enlève le lobe gauche du corps thyroïde.

L'examen histologique montre un basedow typique.

10 jours après l'opération on trouve : un pouls à 88 ; le tremblement et l'exophtalmie persistent. Le malade pèse 60 kgr.

On prescrit de la di-iodotyrosine à raison de 10 cgr. par jour.

On ne revoit ce malade que le 21 novembre 1933, il pèse 63 kgr. le pouls est à 88. L'état général est excellent.

Résumé :

Diagnostic clinique : Basedow opéré.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 15 gr. en 5 mois.

Exophtalmie : peu modifiée.

Tremblement : peu modifié.

Pouls : passe de 92 à 88.

Conclusion : L'amélioration post-opératoire est accélérée par l'action de la di-iodotyrosine.

OBSERVATION N° XXVI.

La malade est âgée de 20 ans et originaire de Paris. Elle vient consulter parce que depuis 5 ans environ elle a constaté une augmentation de volume de son cou, en même temps qu'apparaissait une exophtalmie assez marquée.

Des troubles généraux accompagnaient ces symptômes : palpitations, amaigrissement. En 1928 apparaissent des tremblements considérables qui attirent l'attention de sa famille. A ce moment elle a suivi un traitement à l'hémato-éthyrôidine sans aucun résultat.

Actuellement le corps thyroïde est dur, légèrement augmenté de volume, lisse et suit les mouvements de déglutition.

La malade est réglée depuis l'âge de 13 ans très irrégulièrement.

L'examen du cœur, montre un cœur normal mais l'émotion provoque une arythmie et une tachycardie très considérables. Le pouls est à 100,

On trouve du tremblement aux mains.

L'exophtalmie est très marquée.

Le poids est de 48 kgr. 800.

On prescrit à la malade 10 cgr. de di-iodotyrosine par jour.

Le 7 mars 1933, la malade pèse 49 kgr. 700, soit une augmentation de 900 gr. Le pouls est à 88. Malgré cela elle se dit très fatiguée, très nerveuse.

On continue le même traitement.

Le 11 avril ; aucune amélioration. La malade a perdu 330 gr. Le pouls est à 92. Elle accuse des palpitations violentes et des bouffées de chaleur. On continue le même traitement.

Le 26 avril : état stationnaire, amaigrissement de 700 gr. On continue la di-iodotyrosine à raison de 20 cgr. par jour.

Le 16 juin : amaigrissement de 200 gr.

Le 17 juillet : amaigrissement de 300 gr.

On arrête le traitement.

Résumé :

Diagnostic clinique : goitre basedowifié.

Quantité de di-iodotyrosine ingérée : 16 gr. en 4 mois 1/2.

Corps thyroïde : semble inchangé.

Tremblement : reste le même.

Exophtalmie : reste la même.

Pouls : passe de 100 à 92.

Poids : tombe de 48 kgr. 800 à 48 kgr. 300.

Conclusion : état général reste stationnaire. Echec de la médication di-iodotyrosinienne.

Quantité
de di-iodotyrosine
administrée
et durée
du traitement

Corps thyroïde

Tremblements

Exophtalmie

Pouls

Poids

Métabolisme
basal %

Conclusions

GOITRES BASEDOWIÉFÉS.

III. 6 gr. 40 45 jours	Augmenté de volume au niveau du lobe droit. Consistance non modifiée — Pas de modification	Marqué — Diminué	Assez marqué — Pas de modifi- cation	82 49 k. 80 49 k. 900	+30 +15	Amélioration sen- sible.
VI. 14 gr. 140 jours	Corps thyroïde augmenté de volume, avec nœu- au lobe droit — Stationnaire	Léger — Diminué	Très importante — Très diminuée	110 44 k. 500 110 48 k.	+100 +68	Etat général très amélioré.
VIII. 15 gr. 150 jours	Peu augmenté, sclérose, dur — Moins dur	Léger — Diminué	Très importante — Très diminuée	116 42 k. 100 72 48 k.	+42 +22	Amélioration tr. nette.
IX. 3 gr. 40 39 jours	Augmenté en masse, non induré, sans nœu- thrill à droite. — Diminué de vol., amolli	Marqué — Diminué	Nette — Diminuée	100 49 k. 500 92 50 k. 800		Etat général amé- lioré.
XI. 14 gr. 190 jours	Augmenté de volume sans nœu adénomateux — Pas de modification	Gros tremble- ments. — Diminué	Grosse exophtal- mie. — Diminuée	108 52 k. 108 57 k. 500		Amélioré.
XII. 90 gr. 15 mois	Augmenté en masse, farci d'adénomes, consistance dure — Volume presque normal	Fort — Diminué	Nette — Disparue	128 49 k. 600 96 55 k. 750	+54 +16	Très amélioré à tout point de vue.

Quantité
de di iodotyrosine
administrée
et durée
du traitement

du traitement	Corps thyroïde	Tremblements	Exophtalmie	Pouls	Poids	bolisme basal %	Conclusions
XIII. 3 gr. 50 35 jours	Augmenté de volume, gr. noyau à droite —Diminué de volume	Très marqué —Diminué	Légère —Inchangée	92 88	43 k. 400 44 k. 250	+19 +16	Légère amélioration.
XIV. 6 gr. 60 jours	Augmenté de volume, surtout isthme et lobe droit —Mou, diminué de volume	Net —Peu diminué	Légère —Inchangée	120 86	52 k. 55 k. 700		Amélioration légère.
XV. 25 gr. 9 mois	Très volumineux, masset. tr. dure à droite —Diminué de volume	Fort —Inchangé	Très marquée —Inchangée	120 90	69 k. 800 74 k.	+75 +55	Très amélioré.
XVI. 12 gr. 4 mois	Très augmenté de volume dur, presque cartilagineux à droite —Moins dur et diminué de volume	Menu, pressé, aux doigts —Peu modifié	Très apparente surtout à droite —Très diminuée	124 80	70 k. 500 76 k. 100		Très amélioré.
XVII. 12 gr. 3 mois	Corps thyroïde augmenté, pas de noyaux —Très diminué	Considérable —Diminué	Légère —Diminuée	128 100	61 k. 250 66 k.	+53 +30	Amélioration nette.
XX. 27 gr. 50 8 mois	Très augmenté. Dur au palper —Inchangé	Léger —Très diminué	Très marquée —Inchangée	100 92	54 k. 500 58 k.	+40 +40	Amélioré.
XXI. 7 gr. 70 jours	Non augmenté de volume mais noyau dur dans la région isthmique —Non modifié	Léger —Inchangé	Pas d'exophtalmie	64 80	45 k. 400 47 k. 800	+21	Légère amélioration.

Quantité
de di-iodotyrosine
administrée
et durée
du traitement

Corps thyroïde	Tremblements	Exophtalmie	Poids	Métabolisme basal %	Conclusions
XXIII. 9 gr. 3 mois Augmenté, dur, régulier, noyau adénomateux aux deux lobes — Non modifié	Net — Inchangé	Exophtalmie marquée — Inchangée	120 54 k. 300 90 55 k. 750	+80	Malade opérée ds de bonnes con- ditions.
XXVI. 16 gr. 4 m. ½ Dur, augmenté de vol. — Inchangé	Net — Inchangé	Très marquée — Inchangée	100 48 k. 800 92 48 k. 300		Echec du traite- ment.
GOITRES AVEC HYPERTHYROIDIE.					
I. 5 gr. 50 35 jours Dur, hypertrophiée, sans noyau adénomateux — Moins dur, diminué de vo- lume	Pas de trem- blement	Pas d'exophtal- mie	80 45 k. 500 80 46 k.	+15 +10	Amélioration de l'état général.
II. 6 gr. 58 jours Corps thyroïde hypertro- phié, dur, avec noyaux bi-latéraux — Diminution de volume et de consistance	Tremblements nets — Reste le même	Pas d'exophtal- mie	85 52 k. 100 80 56 k. 300	+32 +21	Grosse améliora- tion de l'état gé- néral.
VII. 2 gr. 80 25 jours Augmentation de volume du corps thyroïde sans noyau adénomateux. — Moins gros et moins dur	Assez marqué — Non modifié	Pas d'exophtal- mie	110 48 k. 300 90 50 k.	+16	Amélioration de l'état général.
X. 9 gr. 90 jours Triplé de volume, très dur — Moins dur et très diminué	Pas de trem- blement	Pas d'exophtal- mie	100 28 k. 80 30 k. 100		Amélioration nette. L'enfant grandit beau.

Quantité
de di-iodotyrosine
administrée
et durée
du traitement

A. Comerma

	Corps thyroïde	Tremblements	Exophtalmie	Pouls	Poids	Métabolisme basal %	Conclusions
XVII. 9 gr. 6 mois	Volume normal, consistant $\frac{1}{2}$ tance très ferme, pas de noyaux —Normal	Marqué —Disparu	Légère —Disparue	100 90	50 k. 600 53 k.	+37 +45	Amélioration nette.
XXII. 6 gr. 2 mois	Augmenté à droite avec noyau adénomateux —Inchangé	Marqué —Diminué	Pas d'exophtalmie	128 100	55 k. 56 k.	+31	Malade opérée ds des conditions optima.
BASEDOW.							
V. $\frac{4}{40}$ gr. 40 jours	Augmenté en masse, sans noyaux —Pas de modification	Léger —Non modifié	Légère —Non modifiée	100 80	54 k. 55 k. 500	+49	Amélioration de l'état général.
XIX. 2 gr. 20 jours	Augmenté. Dur uniformément. Lobulé —Très ramolli.	Très net —Très diminué	Marquée —Très diminuée	108 80	69 k. 600 74 k. 300	+50 +49	Etat général très amélioré.
BASEDOW OPÉRÉ.							
XXIV. 11 gr. 5 m.	Augmenté, sans noyaux —Diminution, volume accéléré	Net —Diminué	Forte —Diminuée	100 72	54 k. 500 59 k.	+48 +32	Amélioration post opératoire accélérée.

Conclusions.

1. La di-iodotyrosine est un composé iodé extrait de la glande thyroïde. Lorsqu'on traite le tissu thyroïdien ou les protides thyroïdiennes par l'hydrolyse alcaline on obtient 2 dérivés iodés, qui sont en parties à peu près égales. Ce sont : la thyroxine qui est acido-insoluble, la di-iodotyrosine qui est acido-soluble.

2. Expérimentalement, des animaux soumis à l'action de la di-iodotyrosine ne présentent aucun phénomène d'intoxication et engraisseront de façon régulière.

3. Il ne semble pas, comme l'ont prétendu les auteurs étrangers, qu'il y ait antagonisme absolu entre la di-iodotyrosine et la thyroxine. Les gallinacés soumis aux actions simultanées de la di-iodotyrosine et de la thyroxine, présentent cependant quelques modifications du plumage.

4. La di-iodotyrosine s'administre à des doses variant entre 0,10 et 0 gr. 30 par jour.

5. L'action capitale de la di-iodotyrosine dans le

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN (E.) und SLAVU. — *Zeits. f. physiol. Chemie*, LXI, fasc. 4 et 5, 1909.
- ABDERHALDEN (E.) und WERTHEIMER (E.). — Ernährung und inkretwirkungen. Thyroxin -Wirkung bei Verfütterung verschieden zusammengesetzter Nahrung. *Arch. f. d. ges. Physiologie*, CCXIII, 328-335, 1926.
- ABELIN (I.). — Effect of di-iodotyrosine on metabolisme in hyperthyroism. *Biochem. Ztschr.*, CCXXXIII, 483-485, 1931.
- Probleme der Schilddrussen-Physiologie. *Klin. Wchnschr.*, X, 2204, 28 nov. 1931.
- ARNOLD (W.). — Zur Wirkung des Thyroxin auf den Gaswechsel der Ratte. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, LII, 249-259, 1926.
- BERTHELOT. — Recherches sur la di-iodotyrosine et sur son utilisation possible en thérapeutique. *C. R. Acad. Sciences*, CLII, 1323-1326, 1911.
- BEUMER (H.) und KORNHUBER (B.). — Über die Wirkung des Dijodtyrosins im Stoffwechsel und bei Myxædem. *München Med. Wchnschr.*, LXXII, 2057, 1925.
- BLANCHARD (L.), DENAU (H.) et SIMONNET (H.). — Le problème des glandes à sécrétion interne. La thyroïde, 1 volume. Presses Universitaires. Paris, 1932.

- BOOTHBY (W.) and SANIFORD (J.). — The effect of thyroxine on the respiratory and nitrogenous metabolism of normal and myxedematous subjects. Method of studying the reserve or deposit protein with a preliminary report of the results obtained. *Tr. Ass. Physicians Philad.*, XL, 195-229, 1925.
- BUSCH (M.) and STOVE (H.). — *Biochem ges.*, II, 1063. 1916.
- CAMERON (A.) and CARMICHAEL (J.). — Contribution to the biochemistry of iodine. The effect of thyrotoxin on growth in white rats and in rabbits. *J. Biol. Chem.*, XLVI, 35-52, 1921.
- CANZANELLI (A.) and RAPPORT (D.). — Comparative effects upon metabolism of intravenously injected tyrosine, di-iodotyrosine, di-iodotyronine and thyroxine. *J. Physiol.*, CIII, 279-287, 1933.
- CARSON (D. A.) and DOCK (W.). — The effect of iodine on experimental hyperthyroidism in man. *Amer. Journ. Med. Sc.*, CLXXVI, 701, 1928.
- CARTER (J. S.). — Iodine compounds and fertilisation : effects of thyroxine and iodo-thyroxine on oxygen consumption of sperm of rabbit. *J. Exper. Biol.*, IX, 378-388, 1932.
- CHEVALIER. — *Bulletin général de thérapeutique*, CLXI, 230, 1911.
- DEL CASTILLO (E. B.) y DASSEN RODOLFO. — Tratamiento de hiperthiroidismo por la di-iodotyrosina. *Seman Med. Ag.*, 4, II, 335, 1932.
- FOSTER (J. L.). — Isolation of 3-5 di-iodotyrosine from the thyroid. *J. Biol. Chem.*, LXXXIII, 345, 1929.
- FOSTER (J. L.) and GUTMAN (A. B.). — Fate of di-iodoty-

- rosine in organism animal. *J. Biol. Chem.*, LXXXVII, 289-294, 1930.
- FOSTER (J. L.). — Isolation of de 3-5 di-iodotyrosine from the thyroid gland by the action of proteolytic enzymes. *Biochem. Journ.*, XXV, 1032, 1931.
- FULTON (M. H.) and ALT (H. L.). — Comparative effect of different iodine preparations in the preoperative treatment of thyreotoxicosis. *New England j. Med.*, 203, 327, Aug. 14, 1930.
- GLASER (M.). — Thyroxinversuche an weissen Mauser. *Ztschr. f. d. ges. Anat.*, LXXX, 704-725, 1926.
- GUNTHER (F.). — Uber die Wirkung von diiodtyrosin bei der Basedow. *Krankheit Klin. Wehnsch.*, april 22 1933.
- GUTMAN (A. B.) and BENEDICT (E. M.), BAXTER (B.) and PALMER (W. W.). — The effect of administration of iodine on the total iodine, inorganic iodine and thyroxine content of the pathological Thyroid Gland. *J. Biol. Chem.*, XCVII, 303, July 1932.
- HARINGTON (C. R.). — Isolation of thyroxine from the Thyroid Gland. *Bio. Chem. J. London*, XV, 293-299, 1926.
- Constitution and synthesis of iodothyroxine. *Bio. Chem. J.*, XV, 300-313.
- HARINGTON (C. R.) and BARGER (C.). — Constitution and synthesis of thyroxine. *Bio. Chem. J.*, XXI, 169, 1927.
- HARINGTON (C. R.). — *Bio. Chem. J.*, XXII, 1434, 1928.
- HARINGTON (C. R.) and RANDALL (S. S.). — Isolation of d1-3 : 5-8-iodotyrosine. *J. Soc. Chem. Ind.*, XLVIII, 296, 1929.

- Iodine containing compounds of Thyroid Gland ; isolation of d1-3 : 5- di-iodotyrosine. *Bio. Chem. J.*, XXIII, 373-383.
- HECTOEN (L.) and SCHULHOF (K.). — The precipiten reaction of thyroglobulin. *J. Am. Med. Ass.*, LXXX, 386, 1923.
- HOFFMANN (F.). — Researches on di-iodotyrosine and thyroid extracts. Technic of Knipping's method of estimating basal metabolism. *Zstchr. f. d. ges. exper. Med.*, LVII, 68-76.
- KENDALL (E. C.). — *J. Biol. Chem.*, XIX, 251, 1914.
 - The physiologic action of thyrotoxin. *Endocrinology*, III, 156-163, 1919.
 - The chemistry and the pharmacologic action of thyroxin. *Ann. Clin. Med. Balt*, I, 256-258, 1922.
 - The function of thyroxin. *Tr. Ass. am. Physicians. Phila.*, XL, 162-169, 1925.
 - The chemical configuration of thyroxin and its mode of action in tissues. *J. Biol. Chem.*, LXVII, 3-5.
 - Progress in the study of thyroxin. *J. Med. St. Paul*, IX, 230, 1926.
- KOMMERELL (B.). — Uber die behandlung des Morbus Basedowii mit bijodtyrosin. *Munchen Med. Wochschr.*, LXXVIII, 1386, Aug. 14, 1931.
 - Zurfrage der Wirkung der Dijodtyrosins auf der Thyreotoxischen stoffweschel. *Arch. f. exter. Path. in Pharmacol.*, 105-169, 1932.
- LANNOY (L.). — La thyroxine. *Paris méd.*, LIII, 471-475, 1924.
- LELAND (J. P.) and FOSTER (C. L.). — A method for the

- determination of thyroxine in the thyroid. *J. Biol. Chem.*, XCV, 165, Februari 1932.
- LERMAN (J.) and MEANS (J. H.). — Comparison of the effects of ethyl iodide and potassium iodide with that of Lugol's solution. *Am. J. M. Sc.*, CXXXXI, 745, 1931.
- LINDELL (H. S.) and GIMPSON (S.). — Effects of thyroxin, thyroid extract, and sodium iodide, respectively, on neuro-muscular activity in cretin sheep. *Proc. Soc. Expes. Biol. and Med. N. Y.*, XX, 197.
- LOHR (H.). — Die Beeinflussung des respiratorischen stoffwechsel und der Drussen durch Thyroxin. *Verhandl. d. deutsch. Geselch. f. innere Med. Munchen*, XXXVII, 383-386, 1925.
- LOHR (H.) und FREYDANK (W.). — Über die Wirkung des thyroxins auf den Xenschlichen organismus. Die Beeinflussung des respiratorischen stoffwechsels durch Thyroxin. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Berl.*, 1925, XLVI, 429-442.
- MEANS (J. H.), THOMPSON (W. O.) and THOMPSON (P. K.). — On the nature of the iodine reaction in exophthalmic goiter. *Tr. A. Am. Physicians*, XLIII, 146, 1928.
- OSWALD (A.). — Über den Abban des Dijodtyrosins in Kerschens organismus. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, LXV, 141, 1910.
- *Zeits. f. Phisiol. Chemic*, 310, 1911.
- PARHON (C.) et BAILLIF (L.). — Syndrome basedowien évoluant vers le myxaedème à la suite du traitement par la di-iodotyrosine. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 9 mai 1932, LVI, 601.

- ROMEIS (B.). — Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins auf Körpergewicht und Leberglycogen weissen Maus. *Biochem. Ztschr. Berl.*, CXXXV, 85-106, 1923.
- ROMEIS (B.) und VON ZWEHL (T.). — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dijodotyrosin und Thyroxin am Sangetier. *Klin. Wchnsch.*, IV, 703, 1925.
- SCHURER WALDEIM (F.) und WINDHOLZ (F.). — Klinische und morphologische Untersuchungen über die ante und postoperative Jod-behandlung bei Morbus Basedowii. *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, CCVII, 111, 1927.
- SCHURMEYER (A.) und WESSMAN (E.). — Über die Wirkung von Dijodtyrosins bei der Behandlung des Basedow. *Klin. Wchnschr.*, XI, 673, 1932.
- SIEREMS (A.) et NOYONS (A. K.). — L'influence de la thyroxine sur le métabolisme du pigeon. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, XCIV, 789-792, 1926.
- SLAVU. — *C. R. Soc. Biol.*, XXXVI, 734, 1909.
- STELNITZ (E.) und THAN (E.). — Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosine. *Deutsch. Med. Wchnschr.*, 16 déc., LVIII, 2001.
- STURGIS (G. G.) and ZUBIRAN (S.). — The effect of iodine by mouth on the reaction of intravenous injection of thyroxin. *J. Clin. Invest. Balt.*, II, 299-298, 1925.
- THAN (E.). — Über die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosin. *Ztschr. f. Klin. Med.*, CXXIII, 448, 1933.
- THOMPSON (W. C.) and MEANS (J. H.). — Comparison of exophthalmic goiter in Boston and Chicago. *J. A. Med.*, XCIX, 1483, 1932.

VON ZWEHL (T.). — Beiträge zur Wirkung des Dijodtyrosins im Sangetierversuch. *Arch. f. Entwicklungsmechn. d. Organ.*, CVII, 456-480, 1926.

WEEHLER and JAMSEION. — *American Chem. J.*, XXXIII, 365, 1905.

WILSON (L. B.) and KENDALL (E. C.). — The relation ship of the Pathologica Histology and the iodine compounds of the human thyroid. *Am. J. Med. Sc.*, CLI, 79, 1926.

WINKENWERDER (W. L.) and Mc EACHERN (D.). — The use of iodine in preoperative treatment of hyperthyroidism. *Bull. Johns Hosp.*, LI, 282, 1932.

ZIMMERMANN (O.). — Über die Einfluss des Dijodtyrosins auf Hyperthyreosen. *Med. Klin.*, XXIX, 82, 1932.

